ISSN 0329-0379
ISSN 2250-8309

HEMATOLOGIA

NÚMERO EDUCACIONAL

XXV CONGRESO ARGENTINO DE HEMATOLOGÍA

V Simposio Educacional Conjunto EHA - SAH
I Congreso Argentino de Hematología Pediátrica
XI Congreso del Grupo Rioplatense de Citometría de Flujo
XI Congreso de Enfermería Hematológica



VOLUMEN 25
Número Extraordinario
OCTUBRE 2021

Sociedad Argentina de Hematología

ARGENTINA
C.A.B.A.

RAFFO | Línea Hematología

RAFFO ANTES, AHORA Y SIEMPRE, ACOMPAÑANDO A LA Sociedad Argentina de Hematología

En continuo desarrollo de moléculas innovadoras para distintas patologías hematológicas:

- HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA
- LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA
- LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA
- LINFOMAS DE CÉLULAS DEL MANTO
- LEUCEMIA LINFÁTICA AGUDA
- LINFOMAS NO HODGKIN
- MAT MEDIADA POR COMPLEMENTO

CALIDAD
EXPERIENCIA
CONFIANZA
TRAYECTORIA
SEGURIDAD
VALORES
EVOLUCIÓN
IMAGEN

RAFFO

Información Disponible Para Profesionales: Departamento Médico Raffo: Tel (011)4509-7100
Complejo Urbana 1 - Int. Cnel. Amaro Ávalos 2829 - 3º Piso (B1605 EBQ) Munro/Vte. López/Pcia. de Bs. As.

WWW.RAFFO.COM.AR

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

Dibar, Eduardo
Hospital Italiano, CABA, Argentina

Di Ghiero, Guillermo
Inst. Pasteur de Montevideo, Uruguay

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

Dupont, Juan
CEMIC - CABA, Argentina

Erramouspe, Beatriz
Hospital César Milstein,
CABA, Argentina

Feldman, Leonardo
Fund. Favaloro, CABA, Argentina

Feliu Torres, Aurora
Hospital Garrahan, CABA, Argentina

Fernández, Isolda
FUNDALEU. CABA. Argentina.

Flores, Gabriela
Hospital Durand, CABA, Argentina.

Foncuberta Cecilia
Instituto Alexander Fleming,
CABA, Argentina

Fondevila, Carlos
Sanatorio Bazterrica, CABA, Argentina

Forastiero, Ricardo
Fund. Favaloro, CABA, Argentina

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

Heller, Paula
IDIM E Lanari, CABA, Argentina

Iastrebner, Marcelo
Sanatorio Sagrado Corazón,
CABA, Argentina

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

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

Korin, Jorge
Sanatorio Los Arcos, CABA, Argentina

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

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

Larripa, Irene
Academia Nacional de Medicina,
CABA, Argentina

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

Martínez Rolón, Juliana
FUNDALEU, CABA, Argentina

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

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

Milone, Jorge
Hospital Italiano, La Plata, Argentina

Milovic, Vera.
Hospital Alemán, CABA, Argentina.

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

Neme, Daniela
Fundación de la Hemofilia.
CABA, Argentina

Nucifora, Elsa
Hospital Italiano, CABA, Argentina

Oleastro Matías
Hospital Garrahan, CABA, Argentina

Pavlovsky, Astrid
Centro de Hematología Pavlovsky.
CABA, Argentina

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

Pizzolato, Marco
Fac Farmacia y Bioquímica UBA,
CABA, Argentina

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

Prates, Virginia
Hosp. Italiano, La Plata, Argentina

Quiroga, Luis
Hospital Churruca, CABA, Argentina

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

Riveros, Dardo
CEMIC, CABA, Argentina

Sánchez Ávalos, Julio
Instituto Fleming, CABA, Argentina

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

Shanley, Claudia
Hospital Británico. CABA, Argentina

Tartas, Norma
Instituto Fleming, CABA, Argentina

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

Torres, Oscar
Maternidad Sardá. CABA, Argentina

Wannesson, Luciano
Instituto Oncológico della Svizzera Italiana
Bellinzona, Suiza

Zerga, Marta
Hospital Roffo, CABA, Argentina

VOLUMEN 25 Nº EXTRAORDINARIO • Octubre 2021 • Publicada en Octubre 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

OPEN ACCESS



En Mieloma Múltiple, DARZALEX® (daratumumab) ha demostrado eficacia con múltiples esquemas y líneas de tratamiento.[1]

DARZALEX®
daratumumab
concentrado para solución para infusión

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

Pacientes recaídos o refractarios

DARZALEX® + Rd
daratumumab + lenalidomida + dexametasona
ESTUDIO POLLUX

DARZALEX® + Kd
daratumumab + carfilzomib + dexametasona
ESTUDIO CANDOR

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**

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

ARGENTINA
infojanssen@janar.jnj.com
0800 122 0238

Janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

© Janssen Cilag Farmacéutica S.A. 07.2021 - CP-234338

Material exclusivo para uso del profesional médico.

HEMATOLOGÍA
ARGENTINA

VOLUMEN 25 Nº EXTRAORDINARIO • Octubre 2021

CONTENIDO

EDITORIAL
Palabras Dr. Germán Stemmelin - Presidente SAH *11*

Autoridades *13*

SESION EHA - SAH. LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS
Leucemia de células vellosas - Diagnóstico y estratificación de riesgo
Dupont, Juan *16*

LA HEMOFILIA EN LA MUJER
Embarazo y recién nacido
Canónico, María Virginia *25*

LA HEMOFILIA EN LA MUJER
Bases genéticas y epigenéticas de la expresión de hemofilia en mujeres: diagnóstico de portadoras e inactivación del cromosoma X.
Radic, Claudia Pamela. *30*

ACTUALIZACIÓN EN MIELOMA MULTIPLE
Gammapatía monoclonal de significado clínico
Ochoa, Paola Andrea *38*

ACTUALIZACIÓN EN MIELOMA MULTIPLE
Cómo tratar a los pacientes con mieloma múltiple de alto riesgo al diagnóstico y en recaída
Duarte, Patricio *48*

ACTUALIZACIÓN EN MIELOMA MULTIPLE
Tratamiento del mieloma múltiple refractario a lenalidomida
Seehaus, Cristian Maximiliano *54*

TRASPLANTE. PROFILAXIS DE EICH: SITUACIONES PROBLEMÁTICAS
Prevención de enfermedad de injerto contra huésped (EICH): dilemas en la selección
Couriel, Daniel R. *64*

ENFERMEDAD DE GAUCHER
Inflamación y enfermedad de Gaucher
Fernández Escobar, Nicolás *69*

ENFERMEDAD DE GAUCHER
Enfermedad de Gaucher. Manejo terapéutico en primera línea
Elena, Graciela Onelda *83*

SIMPOSIO. CONTROVERSIAS DE MANEJO EN HEMOSTASIA.
Manejo de situaciones especiales en PTI. Embarazo, inmunizaciones y anticoagulación
Chuliber, Fernando *88*

NOVEDADES EN LINFOMAS PARA LLEVAR A LA PRÁCTICA DIARIA. EHA Y LUGANO 2021.
Novedades en linfomas para llevar a la práctica diaria de EHA y Lugano 2021 Linfomas indolentes, linfoma del manto, linfoma primario mediastinal y linfoma de Hodgkin
Kalmus, Mariana; Pereyra, Patricio Hernán; Pavlovsky, Astrid; Cugliari, María Silvana *93*

SESION EHA - SAH. COVID
Trombocitopenia inmune trombótica inducida por vacuna. Una nueva enfermedad creada por el hombre
Ceresetto, José *113*

LINFOMAS. NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO
Linfomas: novedades en el tratamiento Presente y futuro, ¿dónde estamos y hacia dónde vamos?
Trucco, José Ignacio; Kalmus, Mariana; Guanchiale, Luciana *122*

EL TIEMPO EN LA RELACIÓN MÉDICO PACIENTE
El tiempo en la relación médico paciente
Kusminsky, Gustavo; Vitriu, Adriana; Albarracín, Flavio *140*

KUSMINSKY, GUSTAVO; VITRIU, ADRIANA; ALBARRACÍN, FLAVIO
JAK 2 y BCR-ABL. ¿Son siempre mutuamente excluyentes?
Montivero, Ana Romina *147*

PH NEGATIVAS. SUBCOMISIÓN PH NEGATIVAS
Diagnóstico y tratamiento de las neoplasias mieloproliferativas crónicas Ph negativas en fase acelerada o crisis blástica.
Sackmann, Federico *151*

PHI NEGATIVAS. SUBCOMISIÓN PHI NEGATIVAS
Utilidad clínica de las mutaciones adicionales en mielofibrosis ¿En qué casos aportan al manejo clínico?
Caruso, Vanesa *157*

CONFERENCIA NACIONAL DR. ALFREDO PAVLOVSKY
“El nicho hemopoyético, el campo de batalla…”
Castro Ríos, Miguel A *164*

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA
Leucemia linfocítica crónica: estudio de alteraciones moleculares en la era de la secuenciación de nueva generación (next generation sequencing -NGS-).
Agriello, Evangelina *173*

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA
Leucemia linfática crónica: novedades en el tratamiento
Cugliari, María Silvana *178*

SINDROMES MIELODISPLASICOS. SUBCOMISIÓN DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS.
NGS primeros pasos en la experiencia Argentina
Asinari, Mariana; Lincango Yupanki, Marco *186*

LEUCEMIAS AGUDAS. SUBCOMISIÓN DE LEUCEMIAS AGUDAS
Punto y contrapunto de hematólogos de adultos y hematólogos pediatras frente a los protocolos pediátricos para LLA en pacientes adultos.
Veron, David A; Ferrari, Luciana C *195*

LEUCEMIAS AGUDAS. SUBCOMISIÓN DE LEUCEMIAS AGUDAS
Quimioterapia intensiva (7+3 u otros) vs quimioterapia de baja intensidad (HMT+venetoclax) en pacientes menores de 75 años con LMA / Leucemia promielocítica (LPA). Complicaciones durante el tratamiento de inducción.
Rivas, María Marta; Mela Osorio, María José; Navickas, Alicia B; Ramírez Berríos, Roxana *202*

SESION EHA - SAH. PLAQUETAS
Pautas actuales de tratamiento en PTI pediátrica
Donato, Hugo *209*

SESION EHA - SAH. TRASPLANTE EN PATOLOGÍAS HEMATOLÓGICAS BENIGNAS
Trasplante haploidéntico en aplasia medular
Palmer, Silvina *219*

LEUCEMIAS AGUDAS
Cómo tratar la leucemia linfoblástica aguda Ph positiva
Giménez Conca, Alberto D. *229*

ESPACIO GATMO: DESAFÍOS INMUNOLÓGICOS EN TRASPLANTE
Desafíos inmunológicos en Trasplante de CPH
Castro, Martín; Ferini, Gonzalo; Basquiera, Ana Lisa; Berro, Mariano *237*

MEDICINA TRANSFUSIONAL. SUBCOMISIÓN DE MEDICINA TRANSFUSIONAL
Manejo de la anemia perioperatoria
Cicero, Carla *246*

MEDICINA TRANSFUSIONAL
Subcomisión de Medicina Transfusional
Marun, Sebastián Gustavo *252*

TRASTORNO EN EL METABOLISMO DEL HIERRO.
¿CUÁNDO INICIAR UN TRATAMIENTO Y CUÁL ES EL OBJETIVO?
Hemocromatosis hereditaria
Wannesson, Bruno *260*

TRASTORNO EN EL METABOLISMO DEL HIERRO.
¿CUÁNDO INICIAR UN TRATAMIENTO Y CUÁL ES EL OBJETIVO?
Manejo de sobrecarga de hierro
Rabinovich, Oscar *270*

CONTROVERSIAS EN LINFOMAS B DE ALTO GRADO. SUBCOMISIÓN DE LINFOMAS
Controversias de linfomas B de alto grado
Arriola, Juan; Fiad, Lorena; Guanchiale, Luciana; Marquez, Marisa; Vijnovich Baron, Anahí; Warley, Fernando *274*

CONFERENCIA NACIONAL DR. GREGORIO BOMCHIL
Los síndromes mielodisplásicos y sus fronteras: de la morfología al NGS
Flores, María Gabriela *292*

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA
Leucemia mieloide crónica: interrogantes en el 2021
Pavlovsky, Carolina *306*

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA
Leucemia mieloide crónica: resiliencia para el manejo de la resistencia
Varela, Ana Inés *313*

SIMPOSIO SAH-CAHT. FARMACOECONOMÍA DURANTE LA PANDEMIA:
¿CÓMO UTILIZAMOS LOS RECURSOS DISPONIBLES?
Dímero-D en COVID-19: utilidad clínica y costo-efectividad.
Privitera, Veronica; Rosa, Claudio *321*

SESION EHA - SAH. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA
Terapia diana en pacientes con LMA no aptos
Rivas, María Marta *334*

SESION EHA - SAH. PATOLOGÍA DEL COMPLEMENTO
Nuevos blancos para inhibir el complemento en hemoglobinuria paroxística nocturna y en hemólisis por crioaglutininas
Brodsky, Andrés Lázaro *341*

MIELODISPLASIA
Actualización en leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)
González, Jacqueline S *350*

MIELODISPLASIA
Nuevas estrategias en los SMD de bajo riesgo y una introducción al inflamasoma
Iastrebner, Marcelo *358*

MANEJO HEMATOLOGÍCO PATOLOGÍA CRÍTICA
Pacientes Hematológicos con COVID-19. Encuesta Nacional SAH.
Gotta, Daniel *367*

MANEJO HEMATOLOGÍCO PATOLOGÍA CRÍTICA
Heparina en SARS-CoV-2: ¿profilaxis de tromboembolismo o tratamiento de la neumonía por COVID-19?
Ceresetto, José *372*

FALLOS MEDULARES
Fallos medulares constitucionales: otras terapéuticas más allá del TCPH
Sciuccati, Gabriela *382*

FALLOS MEDULARES
Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en fallos medulares hereditarios en pacientes adultos
Milovic, Vera *386*

MANEJO DE PATOLOGÍAS HEMATOLÓGICAS EN EMBARAZO
Manejo de embarazo en pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas Ph negativas: desde antes de la concepción hasta el puerperio
Vicente Repáraz, María de los Ángeles *392*

VICENTE REPÁRAZ, MARÍA DE LOS ÁNGELES
Trombocitopenia en el embarazo
Korin, Jorge *401*

MANEJO DE PATOLOGÍAS HEMATOLÓGICAS EN EMBARAZO
Embarazo parte de la vida en leucemia mieloide crónica. Su manejo en la era de los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK).
Moiraghi, Beatriz *409*

SESION EHA - SAH. NUEVAS TERAPIAS EN LINFOMAS DE CÉLULAS T
Preguntas abiertas en el tratamiento de primera línea del linfoma T periférico
Mahuad, Carolina *416*

VALORACIÓN Y PRONOSTICO EN LAS DIFERENTES ETAPAS DEL MIELOMA MULTIPLE
Gamapatía monoclonal de significado incierto (MGUS)
Garate, Gonzalo M. *423*

VALORACIÓN Y PRONOSTICO EN LAS DIFERENTES ETAPAS DEL MIELOMA MULTIPLE
El mieloma "smoldering"
Remaggi, Guillermina 427

MIELOFIBROSIS
Manejo de ruxolitinib en neoplasias mieloproliferativas crónicas Philadelfia negativas
Rojas, Francisca 433

MIELOFIBROSIS
Trasplante de médula ósea en mielofibrosis. ¿A quiénes? ¿Cuándo? ¿Cómo?
Jaimovich, Gregorio 443

MIELOFIBROSIS
Trombosis en mielofibrosis. ¿Una situación subestimada?
Carricondo, S. Emiliano 448

HODGKIN
Tratamiento del linfoma Hodgkin en primera línea
Arriola, Juan P. 452

HODGKIN
El desafío de secuenciar nuevas drogas en linfoma de Hodgkin recaído post trasplante autólogo
Negri Aranguren, Florencia; Pavlovsky Astrid 463

FARMACOECONOMÍA: TECNOLOGÍAS DE ALTO COSTO EN ARGENTINA
Evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias y prescripción institucional asistida en el acceso a la innovación
Albarracin, Flavio 472

FARMACOECONOMÍA: TECNOLOGÍAS DE ALTO COSTO EN ARGENTINA
Modelos de acceso y financiación a tecnologías médicas de alto costo
Solimano, Jorge 478

ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN
Tratamiento de hemofilia con inhibidor
Cocca, Andrea Gisela 484

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
Genética en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: impacto pronóstico
Giménez, Vanesa G 491

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA
Eventos trombóticos asociados a la quimioterapia en Leucemia Linfoblástica
Casanovas, Alejandra P. 505

HISTIOCITOSIS Y SINDROME HEMOFAGOCITICO
La citometría de flujo para la histiocitosis de células de Langerhans, una herramienta desde la investigación traslacional
Olexen, Cinthia Mariel; Rosso, Diego Alfredo; Nowak, Wanda; Fortunati, Daniela; Errasti, Andrea Emilse; Carrera Silva, Eugenio Antonio 511

LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA
Leucemia mieloblástica aguda en pediatría: nueva clasificación y su impacto pronóstico
Deana, Alejandra 516

LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA
Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en leucemia mieloide aguda en la población pediátrica
Fernández Escobar, Nicolás 531

LINFOMA DE HODGKIN
Linfoma de Hodgkin pediátrico. Seguimiento y sobrevida en el largo plazo: cuando la mirada en el tiempo enseña mejor. Un enfoque epistemológico.
Zubizarreta, Pedro *541*

LINFOMA DE HODGKIN
Linfoma de Hodgkin en AYA: ¿es una enfermedad diferente?
Verón, David A. *546*

ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITARIAS. En conjunto con la Subcomisión de Eritropatías
Enzimopatías poco frecuentes
Chiappe, Gustavo *553*

ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITARIAS. En conjunto con la Subcomisión de Eritropatías
Membranopatías más frecuentes, aspectos clínicos y terapéuticos
Díaz, Lilian Alejandra *561*

ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITARIAS. En conjunto con la Subcomisión de Eritropatías
Membranopatías más frecuentes: diagnóstico
Crisp, Renée *566*

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS EN EL RECIÉN NACIDO
Trastornos hemorrágicos en el recién nacido
Arrieta, Maria Elizabeth *572*

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS EN EL RECIÉN NACIDO
Trastornos tromboembólicos en el recién nacido
Costa, María Alejandra *585*

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS EN EL RECIÉN NACIDO
Conducta Transfusional en el Recién Nacido
Pugliese, Ana María *592*

TEMAS DE HEMOTERAPIA
Uso de tromboelastometría en pacientes pediátricos
Vitali, Mariana *603*

TEMAS DE HEMOTERAPIA
Transfusión de granulocitos en pacientes neutropénicos
Alba, Romina *611*

TEMAS DE HEMOTERAPIA
Aféresis terapéutica en pediatría para hematólogos
Marcarian, Gabriela C. *617*

ANEMIAS NUTRICIONALES
Dietas restrictivas, anemia megaloblástica en el lactante por déficit de B12 materna, anemia ferropénica en la adolescencia.
Borchichi, Sandra Rosana; Listello, Viviana E; Chain, Juan José *626*



Palabras del Dr. Germán Stemmelin

Presidente de la Sociedad Argentina de Hematología

stemmelingr@gmail.com
sah@sah.org.ar

EDITORIAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXIV Congreso Argentino
de Hematología: 11
Octubre 2021

Estimados colegas,

Extraordinario: adj. que sucede rara vez.
Ha habido muchos números extraordinarios de nuestra querida **Revista Hematología**, en los cuales una acepción más próxima a *"fuera del orden o regla natural"* aplican, seguramente, mejor. Pero, este número en particular es extraordinario en todas las extensiones de la palabra.

En un contexto mundial sin precedentes, donde todas las vidas, personales e institucionales, fueron severamente impactadas, la Sociedad Argentina de Hematología y su prestigiosa revista han continuado generando contenido y demostrando capacidad de resiliencia.

La presente edición es un resumen de la actividad científica del XXV Congreso Argentino de Hematología, V Simposio Educacional Conjunto EHA – SAH, I Congreso Argentino de Hematología Pediátrica, XI Congreso del Grupo Rioplatense de Citometría de Flujo y XI Congreso de Enfermería Hematológica.

Espero que disfruten de la lectura del material y de los Congresos a realizarse en Mar del Plata entre el 27 y el 30 de octubre, 2021.



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

ARG-NA-0026

CSL Behring
Bioterapias para la vida™

www.cslbehring.com.ar

XXV Congreso Argentino de Hematología
V Simposio Educacional conjunto EHA – SAH
I Congreso Argentino de Hematología Pediátrica
XI Congreso del Grupo Rioplatense de Citometría de Flujo
XI Congreso de Enfermería Hematológica

COMISION DIRECTIVA

Presidente
Dr. Germán Stemmelin

Vicepresidente
Dr. Juan Carlos Dupont

Secretaria general
Dra. Ana Basquiera

Secretario de actas
Dr. Daniel Gotta

Tesorero
Dra. Juliana Martínez Rolón

Protesorero
Dra. María de los Ángeles Vicente Reparaz

Vocales titulares
Dr. Miguel González
Dr. Juan José García
Dr. Daniel Sutovsky

Vocales suplentes
Dra. Virginia Canónico
Dr. Mariano Paoletti
Dr. David Verón

COMITÉ CIENTÍFICO
Dra. Mercede Borge
Dr. Ariel Corzo
Dra. Ludmilla Elhelou
Dra. Karina Daloi
Dra. María José Mela Osorio
Dra. Augusto Miroli
Dra. Adriana Vitriu

ICLUSIG®

(ponatinib) comprimidos recubiertos
15 mg y 45 mg



La alternativa más potente disponible

para pacientes con LMC que fallan a un ITK de 2da G independiente del tipo de mutación (incluida T315I)

Iclusig® está indicado en pacientes adultos con: [1]

- **Leucemia Mieloide Crónica (LMC) en fase crónica, fase acelerada o fase blástica** que sean resistentes a dasatinib o nilotinib; que sean intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T3I5I.
- **Leucemia Linfoblástica Aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+)** que sean resistentes a dasatinib; que sean intolerantes a dasatinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T3I5I.

Iclusig® no está indicado para el tratamiento de pacientes con LMC en fase crónica de diagnóstico reciente.

1. ICLUSIG (ponatinib). Información de prescripción. 10/2020.

PINT PHARMA

Para mayor información ver prospecto completo del producto

Este medicamento está bajo el Plan de Gestión de Riesgo, lo cual agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales de la salud a notificar cualquier sospecha de reacciones adversas. FARMACOVIGILANCIA, RECLAMOS Y CONSULTAS MÉDICAS: consultas.ar@pint-pharma.com; Línea Gratuita: 0-800-777-0021; Línea telefónica: (11) 4730-2539; Línea Farmacovigilancia: (11) 5160-2777

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT). Certificado Nº 58727. Titular del certificado: Pint Pharma International S.A., Suiza. Bajo licencia de Takeda Pharmaceuticals Co Ltd. Importado y distribuido por: Pint Pharma Argentina S.A., Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Bs. As., Argentina. Teléfonos: (11) 5290-6731/51, 4730-2539, 4761-1011. Directora Técnica: Verónica Padin. Farmacéutica. MN 14.702

ICL.030 v0

XXV Congreso Argentino de Hematología



Leucemia de células vellosas - Diagnóstico y estratificación de riesgo

Hairy Cell Leukemia - Diagnosis and Risk Stratification

Dupont, Juan

Hematología - CEMIC "Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas"

jcdupont643@gmail.com

SESION EHA - SAH

LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 16-23
Octubre 2021

Palabras claves: leucemia de células vellosas, BRAF V600E, linfoma esplénico difuso de la pulpa roja.

Keywords: Hairy cell leukemia, BRAF V600E, splenic diffuse red pulp lymphoma.

Resumen

La LCV es una neoplasia linfoproliferativa infrecuente descripta en 1958 bajo el término de reticuloendoteliosis leucémica y se reconocen dos tipos, el clásico (LCVc) y la variante (LCVv). Se presenta con fatiga, dolor abdominal por esplenomegalia, infección y/o sangrado, acompañados de neutropenia, trombocitopenia y anemia. Presenta linfocitos de mediano tamaño, núcleo ovalado, y el citoplasma es débilmente basófilo con proyecciones característicamente vellosas. La característica inmunofenotípica es CD20, CD11c, CD25, CD103 y CD123. Se la considera una célula B de memoria post-germinal con la mutación del gen BRAF V600E y la activación del eje MEK/ERK. La respuesta a análogos de purinas como monodroga o asociados a rituximab han producido tasas de supervivencia global >20 años. La inmunotoxina anti-CD22 (moxetumomab pasudotox) y los inhibidores de BRAF y MEK, desarrollados originalmente para el tratamiento del melanoma metastásico con mutación de BRAF, ofrecen una nueva oportunidad terapéutica para los pacientes con HCL con enfermedad refractaria o en recaída. Los diagnósticos diferenciales con LCVv y linfoma esplénico de la pulpa roja son analizados con respecto la mutación BRAF y el uso de IGVh3-34. La mutación BRAFV600E desempeña un papel clave en la configuración de la firma molecular específica, la morfología y el comportamiento antiapoptótico de la LCVc. Esta mutación *driver*, permite utilizar inhibidores específicos que experimentalmente revierten el fenotipo morfológico y silencian la expresión *downstream* de activación de intermediarios, y que clínicamente producen respuestas sostenidas en pacientes recaídos a la primera línea.

Abstract

Hairy cell leukemia (HCL) is a rare lymphoproliferative neoplasm described in 1958 under the term leukemic reticuloendotheliosis and two types are recognized, the classic (HCLc) and the variant (HCLv). It presents with fatigue, abdominal pain due to splenomegaly, infection and / or bleeding, accompanied by neutropenia, thrombocytopenia and anemia. It has medium-sized lymphocytes, an oval nucleus, and the cytoplasm is weakly basophilic

with characteristically hairy projections. The immunophenotypic feature is CD20, CD11c, CD25, CD103, and CD123. It is considered a post-germinal memory B cell with the BRAF V600E gene mutation and the activation of the MEK / ERK axis. The response to purine analogs as monodrug or associated with rituximab have produced overall survival rates >20 years. More recently anti-CD22 immunotoxin (moxetumomab pasudotox) and BRAF and MEK inhibitors, originally developed for the treatment of BRAF-mutated metastatic melanoma, offer a new therapeutic opportunity for HCL patients with refractory or relapsed disease. Differential diagnoses with HCLv and splenic red pulp lymphoma are analyzed with respect to the BRAF mutation and the use of IGVh3-34. The BRAFV600E mutation plays a key role in shaping the specific molecular signature, morphology, and antiapoptotic behavior of HCLc. This driver mutation allows the use of specific inhibitors that experimentally revert the morphological phenotype and silence the downstream expression of intermediates activation, and that clinically produce sustained responses.

Introducción

La LCV es una neoplasia linfoproliferativa infrecuente que se describió originalmente en 1958 bajo el término de reticuloendoteliosis leucémica[1]. Comprende el 2% de las leucemias linfoides y se reconocen dos tipos, el clásico (LCVc) y la variante (LCVv) [2]. La LCVc representa aproximadamente el 95% de los casos, su incidencia es de ~ 0.3 a 0.4/100,000 por año y con preponderancia masculina, (4: 1 M: F)[2].
Las opciones de tratamiento actuales tales como análogos de purinas, anticuerpos anti CD20 y más recientemente inhibidores de BRAF en la LCVc, dan como resultado tasas de respuesta elevadas y una expectativa de vida cercana a la población de referencia y con una mediana de sobrevida global de 27 años [3] [4] (Ilust 1). Sin embargo, la enfermedad en sí y los tratamientos estándar recomendados, están asociados con una inmunosupresión profunda y prolongada y una mayor susceptibilidad a infecciones.

Presentación clínica

La LCVc se presenta con fatiga (80%), dolor abdominal por esplenomegalia (25%), infección (30%), sangrado / hematomas (30%) y con menos frecuencia linfadenopatía (17%) o síntomas B de pérdida de peso o sudores. En raras ocasiones tiene lesiones óseas líticas focales (2-3%)[5].
Una pequeña proporción de pacientes con LCVc tienen condiciones autoinmunes concomitantes como síndrome de Sjögren, eritema nodoso y sarcoidosis[6].

Características Hematológicas

Presentan citopenias variables: neutropenia en el 80%, trombocitopenia en el 70% y anemia en el 30%. A menudo leucopenia y con poca frecuencia, se observa una linfocitosis (5-10%) y que suele ser modesta (<20000/mm3) como máximo si está presente, y comúnmente (85%) hay linfocitos vellosos apreciables en periferia (Ilust 2). Un alto porcentaje de casos tiene monocitopenia (98%)[3].
El aspirado de médula ósea a menudo no se puede

Ilustración 1. Sobrevida global en 279 pacientes con LCV. (Paillassa J, Blood Cancer J. 2020)

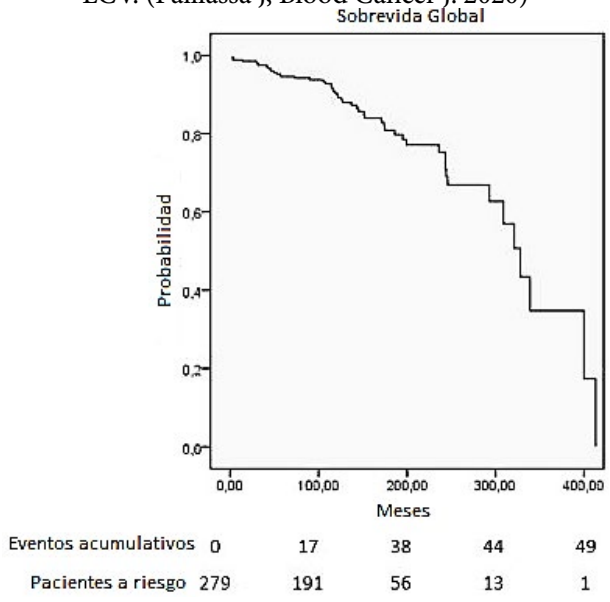
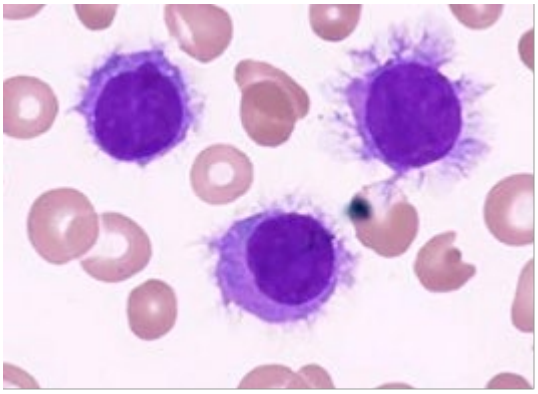


Ilustración 2. Linfocitos vellosos



efectuar debido a la fibrosis medular asociada.
La morfología típica está constituida por linfocitos de tamaño pequeño a mediano, núcleo ovalado, a veces indentado, clásicamente descrito como en forma arriñonada. Los nucleolos son poco frecuentes. El citoplasma, más amplio que un linfocito maduro normal, es débilmente basófilo con proyecciones vellosas en todo su perímetro.

Inmunofenotipo [4]
Positivo: CD19, CD20, CD22, CD200 (fuerte), restricción de Ig kappa o lambda de superficie de membrana. Tres o 4 positivos de los siguientes: CD11c, CD25, CD103, CD123.
Variable: CD5: normalmente negativo (positivo 2% de los casos), CD10: normalmente negativo (positivo 5-10% de los casos)
Negativo: CD10, CD23, CD27

Histología de la médula ósea, Inmunohistoquímica
La LCVc muestra un infiltrado intersticial linfoide monótono con núcleos ovalados que están rodeados de abundante citoplasma claro creando una apariencia de "huevo frito". Hay marcado aumento de la fibrosis reticulinica. En la biopsia, la marcación es intensa para CD20 y el DBA44 (CD72). Son además positivos: CD19, la fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP) y Ciclina D1. La combinación positiva de anexina1 y anti-CD20, es altamente específica para el diagnóstico de LCVc [7].

Origen Celular
La célula de origen de la LCV no se ha confirmado definitivamente, pero el análisis del gen de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGHV) y el perfil de expresión génica indican que lo más probable es que se trate de una célula B de memoria post-germinal activada tardíamente o de una célula marginal esplénica[8]. Los estudios del estado de metilación mostraron correlación más fuerte con las células B post-centro germinal[9] (Ilust 3).

Estudios moleculares
En 2011, Tiacci et al. demostraron que la mutación del gen BRAF V600E (proto-oncogen homólogo de sarcoma murino en el cromosoma 7q24), miembro de la familia de kinasas serina–treonina RAF es detectada en 90 a 95% de los casos. Es el sello distintivo de LCVc. Su mutación es mimética de la fosforilación y causa una sobreactivación constitutiva de la vía de señalización MEK / ERK y un aumento de la proliferación[10] [11]. La mayoría de los casos tienen IGHV mutado (Ilust 4).
Una pequeña proporción de las LCV, del 5 al 10% son del tipo BRAF no mutado (o germinal), y la mayoría muestran el uso de IGHV 4-34 y tienen un peor pronóstico clínico que los casos con mutaciones BRAF V600E. Tienen una alta frecuencia de mutaciones MAP2K1 y uso frecuente de IGHV 4-34, y probablemente reúnan más características de LCVv [11].

Criterios para iniciar el tratamiento
La decisión de tratar es individualizada para cada paciente. El tratamiento está indicado por síntomas relacionados con la enfermedad, incremento del tamaño del bazo o por un cambio en los parámetros de hemoglobina <110 g / L, plaquetas <100 × 109 / L y neutrófilos <1,0 × 109 / L [3].
No todos los pacientes requerirán tratamiento inmediatamente después de que se haga el diagnóstico y se pueden monitorear hasta que sea necesario. Este

Ilustración 3. Metiloma característico de linfocitos B postgerminales. Arribas A et al Blood Adv. 2019

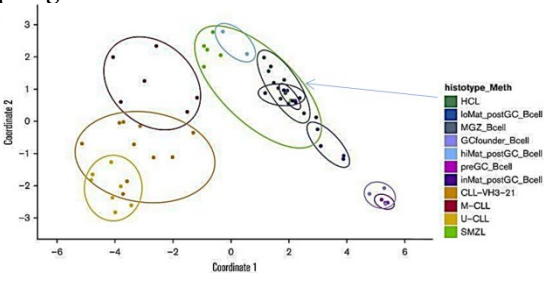
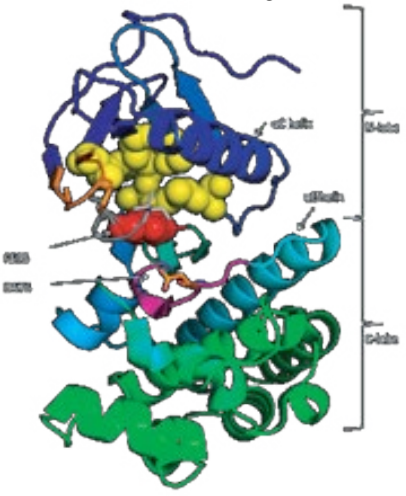


Ilustración 4. Mutacion del gen BRAF V600E



enfoque de observación y espera puede ser difícil y provocar ansiedad para los pacientes y sus familias. Sin embargo, a diferencia de otros tipos de leucemias, es seguro esperar para comenzar el tratamiento de la leucemia de células vellosas hasta que haya signos más definidos de que realmente se necesita tratamiento.

Pronóstico

La respuesta en LCVc a análogos de purinas como monodroga o asociados a rituximab han producido tasas de supervivencia global > 20 años. El análisis de la base de datos de vigilancia, epidemiología y resultados finales (SEER) mostró que las tasas de mortalidad a 5 años son equivalentes a las de la población general[12]. La respuesta deficiente a la terapia estándar conlleva un peor pronóstico con una mediana de SG de 7 a 9 años[13] (Ilust 5).

Definiciones de Respuesta

Respuesta completa [3]

- normalización de los recuentos de sangre periférica,
- resolución de la esplenomegalia palpable
- Desaparición de células vellosas de la médula ósea mediante el uso de un anticuerpo monoclonal anti-CD20 o DBA.44 [14]

Con o sin enfermedad residual mínima (MRD)

- Citometría de flujo, panel de 8 colores (CD103 / CD305 / CD19 / CD123 / CD25 / CD3 / CD45 / CD20) [15]
- Anticuerpo VE1, específico para células mutadas BRAF-V600E [16]

Riesgo de segundas neoplasias en HCV

En el estudio de Paillassa y col, el 21% de los pacientes (59/279) experimentó al menos 1 segundo tumor, y el 6,8% (19/279) experimentó una neoplasia maligna hematológica. Los tumores sólidos más prevalentes fueron los cánceres de próstata y de piel no melanoma. Las neoplasias hematológicas más prevalentes fueron MGUS y otros linfoproliferativos. La mediana de tiempo entre el diagnóstico de HCL y todos las neoplasias secundarias, sólidas y hematológicas, fue de 81 meses (rango 0-374), 99 meses (rango 0-374) y 78 meses (rango 2-262), respectivamente[4]. Comparado con la población francesa de referencia, el riesgo de tumores sólidos se duplica y el de neoplasias hematológicas se sextuplica.

Tratamiento clásico

Durante los últimos 30 años, el pilar del tratamiento de la HCL han sido los análogos de purinas, cladribina y pentostatina. La pentostatina se introdujo en la década de 1980 seguida de la cladribina a principios de la década de 1990. Hoy en día, existe una gran experiencia y un seguimiento a largo plazo con estos dos agentes[4]. Ambos son muy eficaces para inducir una respuesta clínica y una remisión (en casi todos los pacientes), sin diferencias significativas en la eficacia entre los dos[13]. Un solo curso de una duración de 5-7 días puede lograr remisiones completas con respuestas duraderas: RG de 87-100%. La mayoría de estas remisiones (85-91%) son completas y suelen durar períodos prolongados, frecuentemente más de 10 años.

La cladribina se puede administrar de varias formas: originalmente como una infusión endovenosa continua de 7 días (que requiere hospitalización), infusión intravenosa diaria durante 2 horas por 5 dosis o semanalmente por 6 dosis, o como una inyección subcutánea en 5 dosis de 0.14 mg/kg en dias

Ilustración 5. Sobrevida global de acuerdo a la respuesta. Dearden C, Leukemia Lymphoma 2011

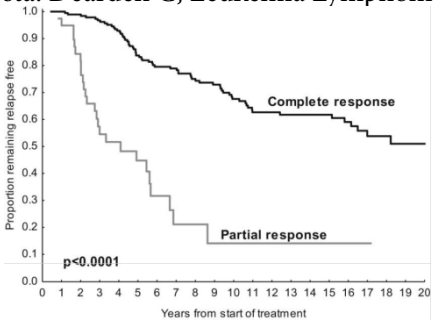
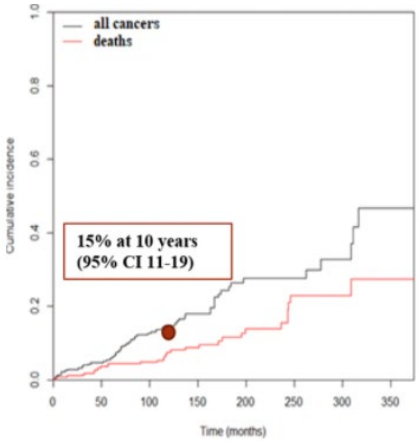


Ilustración 10. Frecuencia de segundas neoplasias en LCV. Paillassa, Blood Cancer J. 2020



consecutivos (ilust 6)[17]. Se ha demostrado que todos los modos de administración son eficaces. La elección dependerá en gran medida del médico y del paciente y la mayoría se administra como tratamiento ambulatorio.

Ambos fármacos (cladribina y pentostatina) se toleran bien, pero se asocian con citopenias temporales, que deben controlarse (al principio semanalmente) hasta la recuperación. En oportunidades la recuperación de los recuentos se retrasa tres o más meses y finalmente mejoran.

La esplenectomía fue el primer abordaje terapéutico eficaz en la historia de la LCV y se consideró como el tratamiento de elección hasta 1984[18]. Rara vez se realiza en la actualidad, ya que los agentes que se utilizan hoy en día son muy eficaces para reducir el tamaño del bazo[18].

El interferón se usó en el pasado, pero rara vez se usa en la actualidad. No se tolera bien y es mucho menos eficaz que los análogos de purina, pero en ocasiones puede ser útil si los pacientes fracasan en la terapia inicial[18].

El rituximab utilizado como agente único en el tratamiento de primera línea del LCV no es tan eficaz para inducir remisiones como los análogos de purina. Su respuesta completa es de 10 a 53% en diferentes reportes utilizado como monodroga, a dosis de 375 mg/m2 por 4 semanas consecutivas. Su uso estaría reservado para pacientes que no toleran los análogos de purina. Existe evidencia de que se pueden lograr mejores remisiones con la combinación de rituximab y un análogo de purina (pentostatina o cladribina), las respuestas reportadas de esquemas combinados con cladribina o pentostatina en esquemas de 4 a 8 semanas, obtienen respuestas completas de 9 a 100%. Debido a los muy buenos resultados con análogos de purina solos para la mayoría de los pacientes, la adición de rituximab a menudo se reserva para aquellos pacientes con LCV que no logran una remisión completa o que recaen antes de lo esperado[19].

Nuevos Tratamientos

Las recaídas ocurren en aproximadamente el 40% al 50% de los pacientes y estos eventos se asocian con una respuesta progresivamente peor a los análogos de purina. Además, con el tiempo, la terapia con análogos de purina puede producir efectos mielotóxicos acumulativos y una supresión inmunológica profunda. La inmunotoxina anti-CD22 (moxetumomab pasudotox) mostró una actividad clínica en este contexto de pacientes. Más recientemente, la disponibilidad de inhibidores de BRAF y MEK, desarrollados originalmente para el tratamiento del melanoma metastásico con mutación de BRAF, ofrecen una nueva oportunidad terapéutica para los pacientes con HCL con enfermedad refractaria o en recaída.

Tiacci y col comunicaron los resultados de 2 ensayos clínicos de fase 2 en 54 pacientes con HCL refractario / recidivante, tratados con el inhibidor de BRAF vemurafenib[20]. En ambos estudios, se administró a la dosis de 960 mg dos veces al día (como se usó en melanoma metastásico) durante 16-18 semanas. Un total de 49 pacientes estuvieron disponibles para responder. Las tasas de respuesta generales fueron del 96% (CR = 35%) y del 100% (CR = 42%) en el ensayo italiano (n = 25 pacientes) y el estudio de EE. UU. (N = 24 pacientes), respectivamente. La respuesta al

Ilustración 6. Sobrevida Global a 20 años con cladribina subcutánea. Benz. Blood Adv 2020

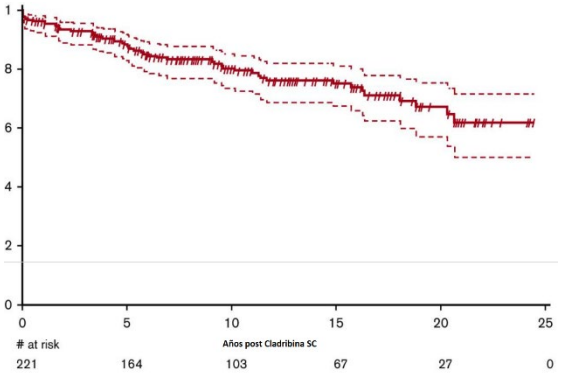
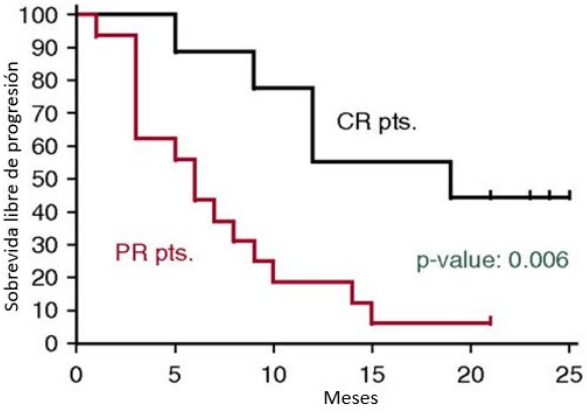


Ilustración 7. supervivencia libre de recaída en pacientes con LCVc tratados con vemurafenib Tiacci, N Engl J Med, 2015



fármaco fue rápida y, por lo general, se produjo en una mediana de 2 a 3 meses. La mediana de supervivencia sin tratamiento en estos casos fue de 25 y 18 meses para las RC y las RP, respectivamente.

Leucemia de Células Vellosas "variante"

Descrita por primera vez por Cawley et al. en 1980 como un subtipo de leucemia de células vellosas[21], ha sido reconocida como una entidad separada en la clasificación de la OMS 2017[2].

Presentación

La LCVv es por lo general más agresiva que la LCVc. La esplenomegalia es frecuente y más pronunciada (85% > 10 cm). La hepatomegalia y la linfadenopatías son mucho menos frecuentes. Rara vez, afectación extraganglionar como la cutánea, y los fenómenos autoinmunitarios asociados.

La infiltración de la médula ósea es menor que la de HCLc, y falta la fibrosis reticulínica. Con alta proporción (90%) con leucocitosis. Las citopenias son menos frecuentes que en la LCVc y la trombocitopenia es frecuente (50%), seguida de anemia (25%), con neutropenia relativamente infrecuente. Las características clave que diferencian al HCLv del HCLc son la ausencia de monocitopenia, el hallazgo común de leucocitosis y el aumento de la incidencia de esplenomegalia masiva[22].

Desde el punto de vista diagnóstico, el LCVv se diferencia más fácilmente del LCVc por la negatividad para CD25, anexina A1 y CD200, con positividad para CD27, y el BRAF de tipo germinal.

Diferencias citogenéticas y moleculares

El cariotipo convencional suele ser complejo (>30%). Las anomalías recurrentes son la pérdida de Y (24%), deleción 7q (20%), deleción 18q (18%) y anomalías 17p con deleción hasta en 40% y mutación en ~ 1/3 de los casos. La IGHV está mutada en 40 a 66% y el uso de IGHV 4-34 es del 40%[23]. La secuenciación del genoma completo, reveló BRAF tipo germinal e identificaron otras anomalías genéticas recurrentes, incluidas mutaciones MAP2K1 en el 48% de los casos. El 25% de una cohorte de LCVv tenía mutaciones KMT2C y el 13% presentaba mutaciones CCND3 y U2AF1 y el 38% tenía mutaciones TP53, una de las cuales era homocigota.

Linfoma esplénico difuso de la pulpa roja

Es reconocido como una entidad provisional en la clasificación de 2008 de la Organización Mundial de la Salud[2]. El SDRPL (sus siglas en inglés), se caracteriza por un patrón difuso de afectación de la pulpa roja esplénica por pequeños linfocitos B monomorfos. Más frecuente en hombres mayores con esplenomegalia y linfocitosis moderada. El diagnóstico diferencial con otros linfomas esplénicos, como el linfoma de la zona marginal esplénica (SMZL), la leucemia de células vellosas (LCVc) y su variante (LCV-v), puede ser difícil, por compartir características clínico-hematológicas. Cuando se efectúa esplenectomía, el bazo tiene un patrón de infiltración exclusivamente difuso difuso, reemplazando tanto la pulpa blanca como la roja en la mayoría. Se observó afectación de la pulpa roja tanto en los cordones como en los sinusoides[24]. La ciclina D3 se expresa en la mayoría de los casos de SDRPL a diferencia de otros tipos de linfomas de células B pequeñas[23]. En estudios de mutaciones o pérdidas recurrentes del BCOR (el gen que codifica el correpresor de BCL6), el 25% de los casos estudiados expresaban la mutación[25]. La mayoría de los reportes refieren una resolución clínica con la esplenectomía.

Ilustración 8. Sobrevida en años de acuerdo al uso de IGVh3-34 en LCV (Arons 2011)

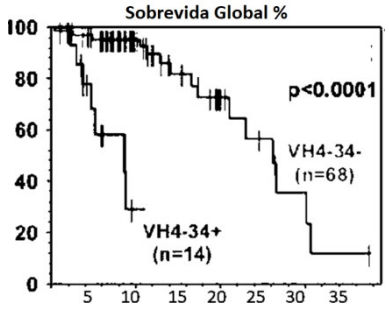
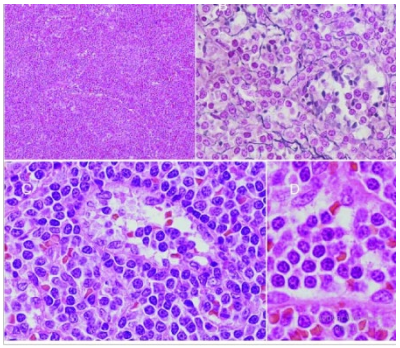


Ilustración 9. SDRPL. Histología esplénica, con infiltración difusa borrando folículos, ocupando tanto cordones como sinusoides.



Conclusiones

A pesar de estas características clínico-patológicas tan peculiares, la lesión genética subyacente en LCV ha sido un misterio durante más de medio siglo desde la descripción original de la enfermedad en 1958 bajo el término de reticuloendoteliosis leucémica, hasta el descubrimiento de Tiacci y col en 2011 de la mutacion BRAF V600E. Las células madre hematopoyéticas de los pacientes con LCVc expresan la mutación BRAFV600E y tienen potencial de autorrenovación. Además se demostró que la mutación BRAFV600E desempeña un papel clave en la configuración de la firma molecular específica, la morfología y el comportamiento antiapoptótico de la LCVc. El reconocimiento de la condición *driver* de la mutación, permitió utilizar inhibidores específicos que experimentalmente revertían el fenotipo morfológico y silenciaba la expresión *downstream* de activación de intermediarios, y que clínicamente producían respuestas sostenidas.

Conflictos de interés: El autor declara haber recibido honorarios de parte de Abbvie, AstraZeneca, Amgen y Biotoscana por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Bouroncle BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis., Blood, 1958, 13 7(609-630)
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classiffication Tumours Haematopoyetic & Lymphoid Tissue; 2017.
3. Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, Banerji V, Barrientos J, Blachly JS, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. Blood. 2017; 129:553–60.
4. Paillassa J., Cornet E., Noel S, Tomowiak C, et al. Analysis of a cohort of 279 patients with hairy-cell leukemia (HCL): 10 years of follow-up. Blood Cancer J. 2020; 10(5):62
5. Quest G and Johnston J. Clinical features of hairy cell leukemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2015;28(4):180-92
6. Anderson LA, Engels EA. Autoimmune conditions and hairy cell leukemia: an exploratory case-control study. J Hematol Oncol. 2010; 3:1–5
7. Falini B, Tiacci E, Liso A, et al. Simple diagnostic assay for hairy cell leukaemia by immunocytochemical detection of annexin A1 (ANXA1)., Lancet, 2004;363 9424,1869-1870
8. Basso K, Liso A, Tiacci E, Benedetti R, Pulsoni A, Foa R, et al. Gene expression profiling of hairy cell leukemia reveals a phenotype related to memory B cells with altered expression of chemokine and adhesion receptors. J Exp Med. 2004; 199:59–68.
9. Arribas AJ, Rinaldi A, Chiodin G, Kwee I, Mensah AA, Cascione L, et al. Genome-wide promoter methylation of hairy cell leukemia. Blood Adv. 2019;3:384–96
10. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia., N Engl J Med, 2011;364 24(2305-2315)
11. Falini B. 1, Martelli M0, Tiacci E. BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia: from bench to bedside. Blood 2016;128(15):1918-1927
12. Chandran R, Gardiner S, Smith S et al, Improved Survival in Hairy Cell Leukemia Over Three Decades: A SEER Database Analysis of Prognostic Factors. Blood 2012; 120 (21): 2891
13. Dearden CE, Else M, Catovsky D Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. Leuk Lymphoma. 2011;52 Suppl 2:21-4.
14. Mhawech-Fauceglia P, Oberholzer M, Aschenafi S et al. Potential predictive patterns of minimal residual disease detected by immunohistochemistry on bone marrow biopsy specimens during a long-term follow-up in patients treated with cladribine for hairy cell leukemia. Arch Pathol Lab Med. 2006;130(3):374-7.
15. Garnache Ottou F, Chandesris M, Lhermitte L et al. Peripheral blood 8 colour flow cytometry monitoring of hairy cell leukaemia allows detection of high-risk patients. Br J Haematol. 2014;166(1):50-9
16. Akarca A, Shende V, Ramsay A et al, BRAF V600E mutation-specific antibody, a sensitive diagnostic marker revealing minimal residual disease in hairy cell leukaemia. Br J Haematol. 2013;162(6):848-51
17. Benz R, Arn K, Andres M et al. Prospective long-term follow-up after first-line subcutaneous cladribine in hairy cell leukemia: a SAKK trial. Blood Adv. 2020; 4(15): 3699–3707.
18. Habermann TM, Rai K. Historical treatments of in hairy cell leukemia, splenectomy and interferon: past and current uses. Leuk Lymphoma 2011; 52: 18–20.
19. Maevis, V., Mey, U., Schmidt-Wolf, G. et al. Hairy cell leukemia: short review, today's recommendations and outlook. Blood Cancer Journal 2014;4, e184.
20. Tiacci E, Park JH, De Carolis L, et al. Targeting mutant BRAF in relapsed or refractory hairy-cell leukemia., N Engl J Med, 2015; 373 18, 1733-1747
21. Cawley J, Burns G, Hayhoe F. A chronic lymphoproliferative disorder with distinctive features: a distinct variant of hairy-cell leukaemia. Leuk Res1980;4(6):547-59.

22. Matutes E, Martínez-Trillos A, Campo E. Hairy cell leukaemia-variant: Disease features and treatment. Best Pract Res Clin Haematol. 2015 Dec;28(4):253-63.

23. Arons E and Kreitman R. Molecular variant of hairy cell leukemia with poor prognosis. Leukemia & Lymphoma 2011; 52 Suppl 2(Suppl 2):99-102

24. Kanellis G, Mollejo M, Montes-Moreno S, et al. Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma: revision of a series of cases reveals characteristic clinico-pathological features. Haematologica. 2010;95(7):1122-1129.

25. Curiel-Olmo S, Mondéjar R, Almaraz C, Mollejo M. Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma displays increased expression of cyclin D3 and recurrent CCND3 mutations. Blood 2017; 129 (8): 1042–1045.

26. Jallades L, Baseggio L, Sujobert P et al. Exome sequencing identifies recurrent BCOR alterations and the absence of KLF2, TNFAIP3 and MYD88 mutations in splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma. Haematologica. 2017;(10):1758-1766

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.

Junto a sus pacientes con **Mieloma Múltiple**



Carfizol®

NUEVO

Carfilzomib 60 mg

POMALID®

Pomalidomida / Cápsulas 1, 2, 3 y 4 mg

REVIXIL®

plerixafor

Siguiendo pautas internacionales, CARFIZOL®, POMALID® y REVIXIL® se encuentran adheridos a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR). Ante cualquier consulta contactar al Departamento de Farmacovigilancia Gador a farmacovigilancia@gador.com o al 0-800-220-2273 (CARE). Para más información sobre nuestros productos visite 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

Embarazo y recién nacido

Pregnancy and newborn

Canónico, María Virginia

Hospital Público Descentralizado Dr. Guillermo Rawson

virgicanonico@hotmail.com

LA HEMOFILIA EN LA MUJER

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 25-28
Octubre 2021

Palabras claves: portadora,
embarazo,
recién nacido hemofílico.

Keywords: carrier,
pregnancy,
hemophilic newborn.

Introducción

La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario ligado al cromosoma X, poco frecuente. Durante años se pensó que solamente los hombres podían presentar sangrados, y que las mujeres que "portaban" el gen de la hemofilia no experimentaban síntomas.

Ahora sabemos que muchas portadoras experimentan sangrados, y tal es así que se propone una nueva denominación para ellas, lo cual jerarquiza la importancia de su correcto estudio, de modo de poder implementar una intervención profiláctica y/o terapéutica.

El asesoramiento genético, el apoyo psicosocial, las pruebas de portadores y el diagnóstico prenatal de hemofilia se ha convertido en una parte integral de la atención integral de este desorden de la coagulación.

El equipo de salud debe estar adecuadamente preparado para el seguimiento de una portadora embarazada, para recibir a un recién nacido hemofílico en el momento del parto y su cuidado posterior.

Portadora

La portadora es una mujer sana que posee un cromosoma X con un gen alterado (*F8* o *F9*) y un cromosoma X normal, puede producir el factor VIII o factor IX, pero a veces con niveles inferiores a los normales.

Por el tipo de herencia, ligada al X, hay portadoras obligadas y portadoras probables; es importante conocer el árbol genealógico de los pacientes para saber reconocerlas.

Las concentraciones promedio de factor de coagulación esperadas en portadoras de hemofilia son del 50% de la concentración encontrada en la población normal, este valor generalmente es suficiente para una hemostasia correcta, sin embargo, debido a la lyonización, las portadoras de hemofilia A y B presentan un amplio rango en las concentraciones de factor de coagulación desde valores muy bajos (parecidos a los varones afectados) hasta valores en el límite normal. Estas variaciones son atribuidas al fenómeno de lyonización (o inactivación del cromosoma X) que ocurre en una fase temprana del desarrollo embrionario[1].

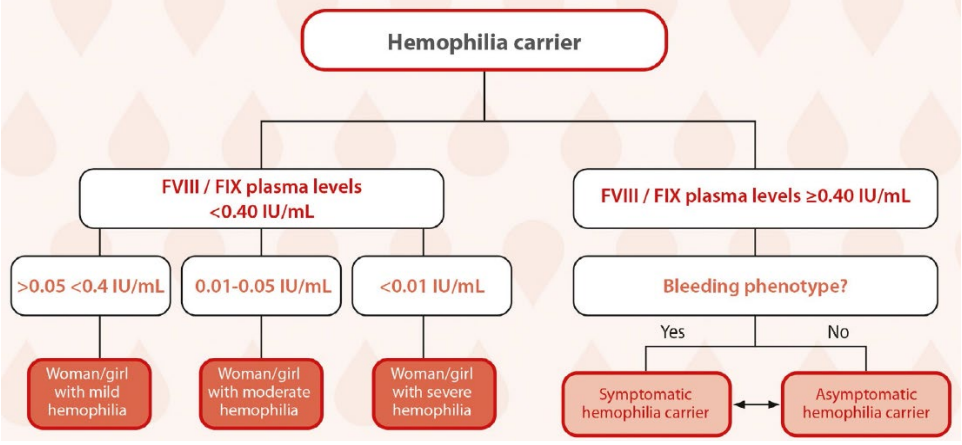
El apoyo psicológico permanente es clave en la atención integral de las portadoras, que pueden experimentar una serie de impactos emocionales y psicosociales, como sentimientos de culpa y tristeza relacionados con las elecciones reproductivas o las consecuencias[2].

Como en toda enfermedad hereditaria, la asesoría genética es fundamental para comprender y adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares, de modo tal de realizar planificación familiar

con el conocimiento necesario de la enfermedad[3].
Es importante evaluar el riesgo de hemorragia en los portadores de hemofilia para mejorar su atención, por ejemplo, mediante la implementación de una intervención profiláctica en aquéllas con riesgo de hemorragia.
Si bien se dispone de amplia información sobre el sangrado en hombres con hemofilia, son muy pocos los estudios en mujeres.
Todas las familiares femeninas inmediatas (madre, hermana o hija) de una persona con hemofilia deben medir sus niveles de factor, especialmente antes de cualquier procedimiento invasivo, parto o tan pronto como se presente cualquier síntoma de sangrado anormal.
Las manifestaciones más comunes de hemorragia son: menorragia, hemorragia posparto, sangrado perimenopáusico, sangrado anormal después de traumatismos, sangrado anormal después de procedimientos invasivos (cirugías, extracciones dentales, etc.)[4].
Las portadoras de hemofilia con niveles bajos de factor deben recibir el mismo tratamiento que los hombres con hemofilia.
El término "portadora" puede complicar el diagnóstico, la atención clínica y la investigación. Por este motivo la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) recientemente propuso una nueva denominación, la cual tiene en cuenta la historia de hemorragias personales y el nivel plasmático inicial de FVIII / IX.
La nueva nomenclatura satisface mejor la demanda insatisfecha de esta población en cuanto a recibir atención médica y que la medicación sea reconocida por los pagadores (cobertura médica).
Distingue cinco categorías de mujeres portadoras del gen de la hemofilia[5]:

Embarazo

El seguimiento de la portadora embarazada debe ser en estrecha cooperación entre el equipo de hemofilia, de obstetricia y de neonatología.
Deberá haber un plan claro de tratamiento, que figure en la historia institucional del lugar de atención de la paciente.
Es muy importante que la embarazada tenga las recomendaciones escritas por el hematólogo del riesgo de sangrado en relación con los niveles de FVIII/FIX tanto para la paciente como para el neonato[6].
Los niveles de FVIII en la embarazada pueden aumentar significativamente, mientras que los niveles de FIX generalmente no cambian de manera importante.
Se debe dosar el nivel de factor en tercer trimestre para evaluar riesgo de sangrado en el parto y post parto[4].
Teniendo en cuenta la variabilidad entre las diferentes pacientes, es esencial conocer, además del nivel de factor, los antecedentes clínicos de sangrado y la historia de sangrado en partos anteriores si los tuviere[7].
Se puede hacer anestesia epidural si el valor del factor en mayor a 50% naturalmente o mediante tratamiento (terapia de reemplazo), al igual que otros procedimientos invasivos como biopsia de vellosidades coriónicas o amniocentesis[6-8].
La vía del parto es indicación obstétrica, el parto vaginal en un embarazo controlado es seguro, mientras que en un parto complicado la cesárea es la vía de elección. En caso de vía vaginal, se deberán evitar parto instrumental (fórceps, ventosas)[9].
Para parto y post parto mantener valores de factor VIII > 50% hasta 3 días si es vaginal y hasta 7 si es cesárea[4-10].



J Thromb Haemost. 2021; 19: 1883–1887.

Las opciones de manejo de la hemorragia post parto son: antifibrinolíticos, DDAVP, terapia hormonal y factores.
Se recomienda un manejo activo del tercer estadío del parto (expulsión de la placenta) en mujeres portadoras. Las mujeres con niveles disminuidos de FVIII o FIX tienen más riesgo de hemorragia primaria y secundaria post parto[11].
El hematólogo, el obstetra y el neonatólogo deberán estar al tanto de la fecha de parto de una portadora que curse embarazo de feto masculino para programar de manera especial el parto.

Guía para la corrección de factor de coagulación en portadoras de hemofilia A y B con concentraciones de factor de coagulación menores a 60%

	Hemofilia A			Hemofilia B	
	FVIII < 5%	5-30%	>30%	FIX < 30%	> 30%
Menorragia	AT** AO† FVIII 20 U/kg	AT AO DDAVP‡	AT AO DDAVP	AT AO FIX 40 U/kg	AT AO FIX 20 U/kg
Parto	FVIII 50 U/kg	FVIII 40 U/kg	FVIII 30 U/kg	FIX 80 U/kg	FIX 50 U/kg
Hemorragia posparto	AT FVIII 25 U/kg	AT DDAVP	AT DDAVP	AT FIX 50 U/kg	AT FIX 15 U/kg

Eveline P. Mauser-Bunschoten. Portadoras de hemofilia sintomáticas. Tratamiento de la Hemofilia. 2009. N° 46
AT: ácido tranexámico
AO: anticonceptivos orales
DDAVO: desmopresina
La duración del tratamiento, dosis e intervalos dependen de la situación clínica, la eficacia y los resultados de pruebas de laboratorio

Puerperio
Es importante monitorear para mantener niveles hemostáticos de factor en el puerperio, por el mayor riesgo de hemorragia, los primeros 10 días principalmente. Los concentrados de factores, antifibrinolíticos como el ácido tranexámico y la terapia hormonal son la primera línea de tratamiento[12].
Después del parto las concentraciones de FVIII disminuyen hasta niveles a menudo inferiores a los niveles previos al embarazo. Esta caída fisiológica en la concentración de FVIII puede ser lo suficientemente grave como para provocar hemorragias en mujeres que presentaban concentraciones bajas de FVIII antes del embarazo, pero concentraciones normales de FVIII al término de la gestación[11].

Recién nacido
Se debe recolectar sangre del cordón umbilical de todos los recién nacidos varones de portadoras de hemofilia para evaluar los niveles de factores de coagulación para la identificación temprana y el manejo de la hemofilia.
La técnica de recolección de sangre debe ser adecuada para evitar la punción venosa del bebé, por lo que se deberá informar claramente al obstetra sobre la misma[4-11].
Si el FVIII está en el extremo inferior del rango normal debe repetirse cuando el bebé tiene alrededor de 6 meses de edad. Con respecto al déficit de factor IX es posible hacer diagnóstico de hemofilia B severa o moderada en el período neonatal, en caso de duda se repetirá la prueba a los 3-6 meses de edad[4-13].
Si bien es esperable la confirmación del diagnóstico de hemofilia, el mismo debe ser comunicado por el equipo de hemofilia junto al neonatólogo, recordar que el puerperio es un estado especial de vulnerabilidad para la mujer.
Es importante que el Servicio de Neonatología tenga protocolizado la atención del neonato con trastornos de coagulación, especialmente de un bebe hemofílico.

- La vía de administración de vitamina K debe ser oral o subcutánea.
- La vía de administración de la vacuna de la hepatitis B debe ser subcutánea.
- Evitar procedimientos quirúrgicos.
- Realizar ecografía transcraneal, sobre todo en caso de: parto laborioso, instrumentado, prematuro,

cesárea de emergencia, hemorragia extracraneal y signos/síntomas de hemorragia intracraneal[14].

Conclusiones

Las "portadoras de hemofilia" deben ser adecuadamente reconocidas y estudiadas de modo tal de recibir un tratamiento oportuno, dado que, a pesar de tener valores de factor VIII o IX considerados hemostáticos, tienen mayor riesgo de hemorragia. Por ello la importancia de conocer su historial de sangrado.

Juega un rol fundamental el equipo interdisciplinario con el apoyo psicológico y asesoramiento genético.

La nueva propuesta de la ISTH en la denominación que tiene en cuenta además del nivel de factor los antecedentes de sangrado contribuye a mejores opciones de profilaxis y terapia para evitar hemorragias con el adecuado reconocimiento de los pagadores.

El embarazo y etapa de postparto son situaciones especiales que requieren de un monitoreo constante para decidir tratamiento. El cuidado del recién nacido hemofílico debe ser bien conocido por el equipo tratante.

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

Bibliografía

1. Eveline P. Mauser-Bunschoten. Portadoras de hemofilia sintomáticas. Tratamiento de la Hemofilia. Marzo de 2009, No. 46.
2. Von der Lippe C, Frich JC, Harris A, Solbraekke KN. "Fue mucho más difícil de lo que pensé": un estudio cualitativo sobre la naturaleza cambiante de ser portador de hemofilia. J Genet Couns. 2017; 26(6):1324-1332.
3. Gillham A, Greyling B, Wessels TM et al. Aprovechamiento del asesoramiento genético, conocimiento de los riesgos de hemorragia y el impacto psicosocial en una cohorte sudafricana de parientes femeninas de personas con hemofilia. J Genet Couns. 2015;24 (6):978-986.
4. Jerzy Windyga, Gerard Dolan, Kate Khair y col. Specific Management Issues: Carriers of hemophilia, irrespective of factor level, should be registered at a hemophilia treatment centre. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. 2020 Capítulo 9 Pag. 121-127.
5. Karin PM van Galen, Roseline d'Oiron, Paula James y col. Una nueva nomenclatura de portadores de hemofilia para definir la hemofilia en mujeres y niñas. J Thromb Haemost. 2021;19:1883-1887.
6. Daniela Neme, Ludmila Elhelou, Andrea Cocca y col. Portadoras de Hemofilia. Guía para el manejo de la Hemofilia Congénita Fundación de la Hemofilia Argentina. 2021; Pag 33.
7. James PD, Mahlangu J, Bidlingmaier C et al. Evaluación de la utilidad del ISTH-BAT en portadores de hemofilia: un estudio multinacional. Hemofilia. 2016;22 (6):912-918.
8. Dunkley S, Curtin JA, Marren AJ y col. Declaración de consenso australiana actualizada sobre el tratamiento de los trastornos hemorrágicos hereditarios durante el embarazo. Med J Aust. 2019;210 (7) 326-332.
9. Kadir RA, Davies J, Winikoff R et al. Complicaciones del embarazo y atención obstétrica en mujeres con trastornos hemorrágicos hereditarios. Hemofilia. 2013;19 (Supl 4):1-10.
10. Dunkley S, Curtin JA, Marren AJ y col. Declaración de consenso australiana actualizada sobre el tratamiento de los trastornos hemorrágicos hereditarios durante el embarazo. Med J Aust. 2019;210 (7):326-332.
11. Mauser-Bunschoten. MASAC Document 265 Guidelines for pregnancy and perinatal Management of women with inherited bleeding disorders and carriers of hemophilia A or B. Mar 4, 2021. Revisions: 251;175:252.
12. Girgis MR, Gusba L, Kuriakose P. Manejo de las portadoras de hemofilia alrededor del momento del parto: variación fenotípica que requiere personalización del manejo. Hemofilia. 2018;24 (3):e128-129.
13. Chalmers E, Williams M, Brennand J y col. Directriz sobre el tratamiento de la hemofilia en el feto y el recién nacido. Br J Haematol. 2011;154 (2):208-215.
14. Kletzel M, Miller CH, Becton DL y col. Hemorragia craneal posparto en neonatos hemofílicos: causas y tratamiento. Soy J Dis Child. 1989;143(9):1107-1110.

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.



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® en primera línea están vivos y libres de enfermedad a 5 años de haber iniciado tratamiento[1]

Acceda al prospecto de IMBRUVICA® 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**

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

ARGENTINA
infojanssen@janar.jnj.com
0800 122 0238

Janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

© Janssen Cilag Farmacéutica S.A. 04,2021 - CP-226676

Material exclusivo para uso del profesional médico.

Bases genéticas y epigenéticas de la expresión de hemofilia en mujeres: diagnóstico de portadoras e inactivación del cromosoma X.

Genetic and epigenetic basis of haemophilia expression in women: carrier diagnosis and X-chromosome inactivation.

Radic, Claudia Pamela

Laboratorio de Genética Molecular de Hemofilia. Instituto de Medicina Experimental IMEX-CONICET. Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. CABA, Argentina.

yocpamelita@yahoo.com.ar

LA HEMOFILIA EN LA MUJER

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 30-37
Octubre 2021

Palabras claves: inactivación del cromosoma X, mujeres con hemofilia, genética molecular.

Keywords: X-chromosome inactivation, women with hemophilia, molecular genetics.

Introduction

Las enfermedades genéticas hereditarias, como la hemofilia, son causadas por variantes patogénicas (deletéreas según criterios específicos) que afectan la función de genes consistentemente asociados al fenotipo. En los desórdenes recesivos ligados al cromosoma X, el gen que porta la variante patogénica corresponde a uno de los dos cromosomas del par sexual. El par sexual se caracteriza por ser heteromorfo en mamíferos, cromosomas X e Y, las hembras presentan el par XX y los machos, XY. El patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X indica que las mujeres de complemento sexual (46,XX) resultarán portadoras (heterocigotas) cuando presentan una única variante en uno de los dos cromosomas X, mientras que el varón (46,XY), al tener una única copia del cromosoma X con una variante patogénica, expresará la patología.

La hemofilia es el ejemplo paradigmático de un desorden hereditario ligado al sexo conocido desde la antigüedad, causada por defectos en el gen del FVIII *(F8)* o del factor FIX de coagulación *(F9)* respectivamente asociados a hemofilia A (HA, OMIN#306700) o a hemofilia B (HB, OMIN#306900). La severidad clínica de la patología se asocia a los niveles de actividad del FVIII en HA, o FIX en HB (notados FVIII:C, FIX:C, respectivamente), y puede clasificarse en hemofilia severa (FVIII:C o FIX:C <1%), moderada (entre 1 y 5%) o leve (entre 5% y 40%)[1].

En este escenario, en hemofilia (HA y HB), los varones hemicigotas (con un único alelo afectado en el *F8* o *F9*) resultan afectados de hemofilia, mientras que las mujeres, portadoras heterocigotas del alelo afectado, raramente presentan síntomas severos.

En la descendencia de un varón con hemofilia, todas sus hijas resultarán portadoras (obligadas), ya que heredarán el cromosoma X ligado al gen afectado, mientras que los hijos varones resultarán todos no afectados, por heredar el cromosoma Y. Por otro lado, en la descendencia de una mujer portadora de la variante patogénica familiar y un varón sin hemofilia, cualquier hija mujer o hijo varón tendrá una probabilidad del 50% de heredar el cromosoma X afectado, resultando en una mujer portadora o va-

rón con hemofilia.

La hemofilia atrae predominantemente la atención clínica en varones debido a la herencia ligada al cromosoma X, lo que introduce un sesgo, considerando a las mujeres portadoras asintomáticas. Éste es un error de concepto común que se contradice con un cuerpo de evidencia creciente consistente que informa una mayor tendencia al sangrado en portadoras de hemofilia (PH), incluidas aquéllas con niveles normales de factor VIII/IX. Recientemente se ha definido una nueva nomenclatura basada en un proceso iterativo abierto que involucra a expertos en hemofilia, pacientes y la comunidad de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH). La nomenclatura resultante tiene en cuenta el historial de hemorragias personales y el nivel plasmático inicial de FVIII/IX. Distingue cinco categorías de PH clínicamente relevantes: mujeres / niñas con hemofilia leve, moderada o severa (FVIII / IX> 5% y < 40%, 1-5% y <1%, respectivamente); sintomáticas y PH asintomáticas (FVIII / IX ≥40% con y sin fenotipo hemorrágico, respectivamente). Esta nueva nomenclatura tiene como objetivo mejorar el diagnóstico, la atención clínica y aplicar terminologías uniformes para la investigación[2].

La inactivación del cromosoma X representa uno de los paradigmas de la epigenética, ya que constituyen cambios típicamente heredables a nivel clonal que no se corresponden con diferencias en la secuencia de ADN, heredables a todo nivel. La inactivación del cromosoma X es un mecanismo molecular que ocurre temprano en la embriogénesis de la hembra de mamífero (en el blastocisto embrionario, días 5-6 post fecundación), que produce un silenciamiento masivo de uno de los dos cromosomas X y que, en consecuencia, equilibra las dosis efectivas entre los genes ligados al X en machos (XY) y hembras (XX) (3). A través de la expresión génica de un ARN no codificante (ncRNA) *XIST (X-inactivation specific transcript)*, el proceso de inactivación genera hembras que son un mosaico epigenético, con dos líneas celulares, una con el cromosoma X materno inactivo y otra con el cromosoma X paterno inactivo, con una distribución inicial teórica equiprobable en cada órgano/tejido. En la normalidad, según el marco teórico vigente, esta inactivación, una vez ocurrida, se hereda clonalmente sin cambios en cada célula somática a lo largo de la vida adulta de la mujer.

Las PH heterocigotas pueden tener niveles de actividad normales o intermedios de FVIII (o FIX), dependiendo, entre muchos otros factores biológicos y experimentales, del balance en el mosaicismo epigenético del X presente en sus células somáticas, donde alternativamente o el cromosoma X que porta el gen con la variante patogénica o no patogénica, se encuentre activo. Usualmente las portadoras son asintomáticas debido a que la inactivación al azar del cromosoma X, en el tejido secretor del factor asegura niveles de FVIII:C (o FIX:C) promedio de aproximadamente 50% de actividad del factor[4].

Aunque la evidencia fenotípica de enfermedad en desórdenes recesivos ligados al cromosoma X es un fenómeno inusual, la literatura muestra varios reportes de mujeres sintomáticas. La mayoría de estos casos resultan ser mujeres portadoras heterocigotas para variantes en el *F8* con síntomas de HA (o *F9* con síntomas de HB) que presentan sesgo completo en la inactivación del cromosoma X[5-9]. Entre otras causas aunque menos frecuentes para la expresión de hemofilia en mujeres se pueden citar mujeres homocigotas (generalmente asociadas a uniones consanguíneas intrafamiliares) o doble heterocigotas (por uniones entre miembros de dos familias afectadas) para variantes deletéreas en el locus del *F8/F9*[10,11]. O anormalidades cromosómicas que dejen en hemicigosis el *locus* afectado, o, alternativamente, la *simulación clínica* de HA/HB (fenocopias), por ejemplo, con variantes no detectadas que afecten el factor von Willebrand, gen autosómico (vW) esencial para el transporte y estabilidad del FVIII en el plasma entre otras funciones (i.e., vWD 2N, Normandy, con mutaciones en el dominio del vWF responsable de la unión con el FVIII)[12].

El estudio genético molecular de la variante patogénica en varones permite determinar la variante causal de Hemofilia en la familia y el estudio en mujeres con hemofilia nos permite indagar en las causas genéticas y epigenéticas de la expresión de este fenotipo en estas mujeres afectadas.

Diagnóstico molecular en hemofilia

El estudio genético del laboratorio para el diagnóstico de PH involucra idealmente, en primera instancia, la determinación de la variante causal en el probando familiar, paciente varón con hemofilia en la familia. La determinación de la variante causal se realiza en nuestro país siguiendo un algoritmo de análisis molecular desarrollado en nuestro laborato-

rio[13,14], ajustado al tipo de hemofilia (HA o HB) y la severidad fenotípica (hemofilia severa, moderada o leve) del probando familiar.

Algoritmo de análisis molecular

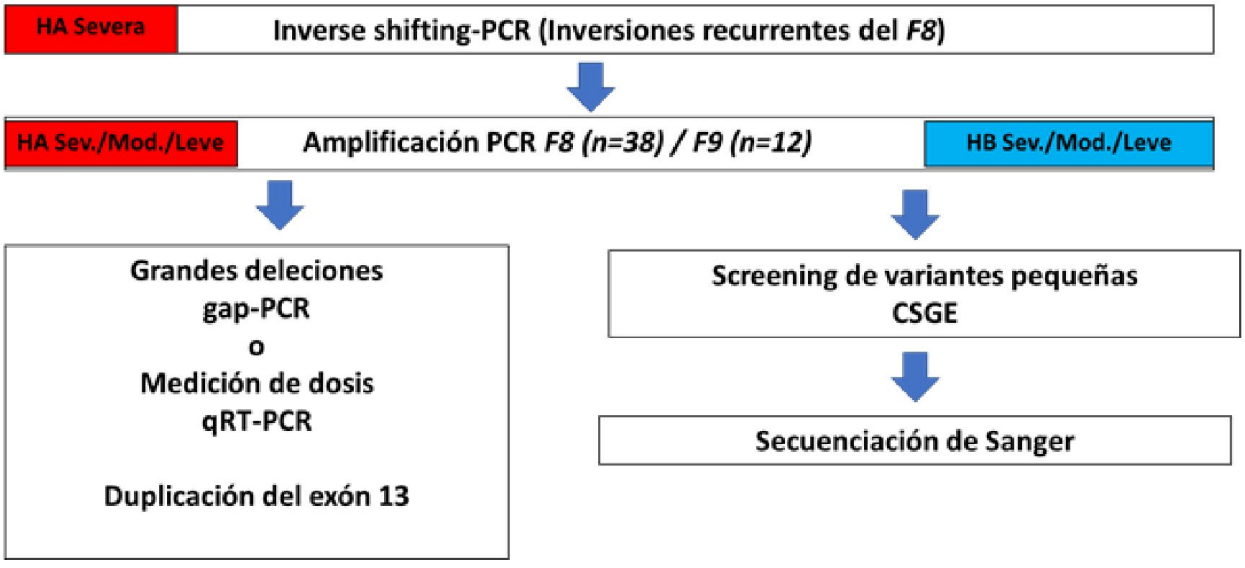
A partir de una muestra de sangre periférica se realiza una extracción de ADN genómico[15]. Casi la mitad de los pacientes con HA severa muestran inversiones recurrentes, la inversión del intrón 22 (Inv22) y la inversión del intrón 1 (Inv1). En consecuencia, para los casos con HA severa, en primer lugar, se estudia la presencia de la Inv22 e Inv1 a través de la estrategia de *inverse shifting*-PCR[16]. En los casos con HA severa, negativos para estas inversiones, los casos moderados y leves; y en los casos con HB con cualquier severidad, se procede con el segundo paso del algoritmo, detección de posibles deleciones mediante la amplificación de las regiones codificantes del gen correspondiente. Para el *F8* se analizan 38 amplímeros y 12 amplímeros para el *F9*, que involucran todas las regiones exónicas, sitios de empalme y regiones reguladoras. La ausencia repetida y consistente de uno o más amplímeros indica la presencia de una deleción, causal de patología. Por otro lado, los casos con HA leve son candidatos a presentar otra variante estructural recurrente, con origen en población italiana, la duplicación del exón 13 (dup13)[17]. En los casos de amplificación positiva en todos los amplímeros exónicos, y ausencia de la dup13 en los casos con HA leve, se procede a buscar variantes pequeñas mediante la estrategia de CSGE *(conformation sensitive gel electrophoresis)*. El monitoreo por CSGE involucra el análisis de cada amplímero en heterodúplex en electroforesis en gel de poliacrilamida en condiciones medianamente desnaturalizante, donde la presencia de una señal anómala se presume asociada a una posible variante genética pequeña y es indicativa para someter ese amplímero a secuenciación mediante el método de Sanger. La figura 1 muestra el algoritmo de análisis molecular en hemofilia que es un esquema ordenado de estos procedimientos experimentales nombrados arriba.

La nomenclatura utilizada para referir a las variantes genéticas sigue las recomendaciones de la *Human Genome Variation Society* (HGVS)[18] y la asignación de patogenicidad de variantes con criterios para su clasificación en cinco categorías (i.e., *patogénica, probablemente-patogénica, significado-incierto, probablemente-benigna y benigna*) según las guías publicadas por el *American College of Medical Genetics* (ACMG)[19].

Diagnóstico de portadoras

El diagnóstico de PH en mujeres relacionadas a pacientes con hemofilia es un pilar sobre el que se basa el asesoramiento genético familiar. Cuando el probando familiar ya fue estudiado, el análisis se realiza mediante el análisis específico de la variante causal de hemofilia ya determinada en la familia. Para variantes puntuales o pequeñas se amplifica el amplímero específico y se realiza por secuenciación

Figura 1. Esquema del algoritmo utilizado para la determinación de la variante causal en hemofilia A y B.



de Sanger. En el caso de que la variante familiar sea una deleción grande, para poder ser determinada en una mujer (eventualmente en heterocigosis) deben haberse caracterizado previamente los puntos ruptura en el paciente afectado y contar con un sistema de amplificación específico de la deleción. Porque las mujeres que presentan una deleción total o parcial del *F8/F9* en heterocigosis, no podrían ser diagnosticadas debido a la presencia del alelo normal que *enmascara* la señal indicativa de deleción (ausencia de amplificación). Por esta causa, la caracterización de los puntos de ruptura en el varón afectado es un prerrequisito indispensable para diseñar un amplímero específico de la deleción como señal indicativa (gap-PCR), que permitirá mediante su investigación realizar el análisis de portadoras en las mujeres de la familia del paciente con hemofilia.

Aquellas mujeres que no presentan familiares relacionados estudiados, ya sea porque son hijas de pacientes con hemofilia fallecidos, o porque no tienen antecedentes familiares de hemofilia, que llegan al servicio bajo la sospecha médica de involucrar alguna variante causal de hemofilia (e.g., bajos niveles de factor o síntomas de sangrado sin explicación aparente), se les realiza todo el algoritmo en búsqueda de variantes pequeñas para determinar su condición de portadoras de HA/HB. En cuanto al análisis de variantes estructurales del tipo de las grandes deleciones del *F8/F9* cuando no se cuenta con una señal específica que permita su monitoreo o análisis en heterocigosis nuestro servicio, ha utilizado la tecnología de medición de dosis génica sea por el método de MLPA *(multiplex ligation-dependent probe amplification)* o por otro sistema de medición dosis génica relativa X/autosoma desarrollado por nosotros basado en PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR)[20].

Portadoras sintomáticas

Varios reportes internacionales muestran casos de expresión de hemofilia en mujeres[9], y las causas que se asocian a la expresión de hemofilia han sido ordenadas por su prevalencia son: (1) una variante patogénica en heterocigosis y sesgo en la inactivación del cromosoma X[5-9], (2) una variante patogénica en homocigosis (dos variantes iguales en cada uno de los X) o compuesto heterocigota (dos variantes patogénicas distintas cada una en un cromosoma X)[10,11] y (3) variante en hemicigosis asociada a un fenotipo femenino causado por anormalidades en número de cromosomas X[12].

La inactivación sesgada del cromosoma X es una desviación marcada de la inactivación del 50%, que se presenta en un tejido u órgano o en todo el organismo donde todas (o un gran exceso) de las células muestran uno de los cromosomas X activo (ya sea el materno o el paterno) (Figura 2A). El sesgo en la inactivación del cromosoma X puede estar asociado a diferentes escenarios: (1) por simple azar, debido al bajo número de células pioneras de un tejido al momento de la inactivación del X (blastocisto embrionario temprano), (2) por la presencia de una variante deletérea ligada al X en heterocigosis que tenga potencialidad para afectar total o parcialmente la sobrevida de la célula donde ese alelo está constitutivamente activo, desventaja selectiva que resulta en un patrón de inactivación sesgado (a menudo extremo) en el tejido maduro, o (3) por un defecto también heterocigota en el proceso mismo de inactivación del X, por ejemplo, variantes deletéreas en el *XIST* (que se expresa sólo en el X inactivo), gen asociado a un ncRNA responsable de la iniciación en el proceso de inactivación[21].

Estudio de la inactivación del cromosoma X

El estudio del patrón de inactivación del cromosoma X se realiza sobre muestras de ADN extraído de sangre periférica. El ensayo se basa en el análisis de los genes *AR y RP2 (Receptor de Andrógenos Humano y Retinitis Pigmentosa 2,* respectivamente), cuyos estados de metilación, en el primer exón del gen *AR* y en la región reguladora del gen *RP2*, correlacionan con el estado de inactivación del cromosoma X sobre el cual residen[9, 22]. La amplificación de una región altamente polimórfica, cercana a los sitios metilados, permite discriminar ambos alelos y el tratamiento con una enzima de restricción sensible a metilación HpaII, permitirá una amplificación diferencial (sólo amplifica el alelo del X inactivo/metilado). El patrón de inactivación del cromosoma X (XIP) se calcula como el área bajo la curva obtenida de la electroforesis capilar. El porcentaje del XIP es un valor del intervalo [50%-100%] calculado estimado mediante una fórmula normalizada [XIP = 100% - 50% (A_0/A) $(A+B)/(A_0+B_0)$] (donde A y B, y A_0 y B_0 representan la cantidad de los alelos digeridos y no digeridos con HpaII como controles). Valores de XIP mayores a 90% son clasificados como sesgo extremo (Figura 2B)[9].

La determinación del sesgo eventual en la inactivación del cromosoma X tiene un importante valor para poder explicar la expresión de síntomas en una portadora heterocigota en desórdenes recesivos ligados al cromosoma X, como en HA[21]. Sin embargo, el análisis de leucocitos de sangre periférica como muestra sustrato puede no representar, y diferir del patrón de inactivación del X presente en el endotelio hepático, tejido clave involucrado en la expresión del FVIII (y FIX) y que normalmente no puede ser analizado en la rutina diagnóstica.

Si bien se espera que los niveles de FVIII:C en portadoras sean de alrededor del 50%, en la práctica se observa un rango amplio, variando desde valores observados sólo en pacientes hemicigotas con hemofilia hasta niveles de actividad normal, variación que ha sido atribuida a la magnitud de base del sesgo en la inactivación del cromosoma X, y podría explicar ambos fenotipos extremos desde portadoras sintomáticas hasta casos con niveles de factor normales.

En estudios previos en nuestro laboratorio hemos determinado que el patrón de inactivación del cromosoma X correlaciona significativamente con el nivel de FVIII:C en mujeres con hemofilia A (Figura 3)[9].

La ausencia de sesgo en la inactivación del cromosoma X en una mujer portadora heterocigota de una variante patogénica dada podría sugerir tanto la presencia de una segunda variante patogénica no detectada en *trans* sobre el 2do cromosoma X, como una gran deleción, o una duplicación, no detectada por el algoritmo de análisis molecular. Como se mencionó arriba, la estrategia de MLPA permite determinar diagnosticar casos con duplicaciones y deleciones, aunque no se realiza de rutina en nuestro laboratorio.

Figura 2. Patrón de inactivación del cromosoma X. **A.** Se ejemplifican la inactivación al azar y la inactivación sesgada. En rojo se representan las células con el cromosoma X materno activo y en azul las células con el X paterno activo, que portan los alelos AR 1/2 y RP2 3/4 (paterno/materno, respectivamente). **B.** Se muestran los resultados de los electroferogramas de cada ejemplo presentado en A, en ambos casos sin tratamiento con la enzima de restricción *HpaII* (sensible a metilación) se observan los cuatro alelos AR 1 y 2, y RP2 3 y 4 que son las señales de normalización. Con el tratamiento *HpaII* se digieren y desaparecen las señales del X activo: en el caso de inactivación del X al azar se mantienen los cuatro alelos, en cambio, en el caso de inactivación sesgada del X, prevalece un solo alelo tanto en el sistema *AR* como en *RP2*. En este caso el 90% de amplificación corresponde al alelo 1 *AR* y 3 *RP2*, sobre el X inactivo en la mayoría de las células.

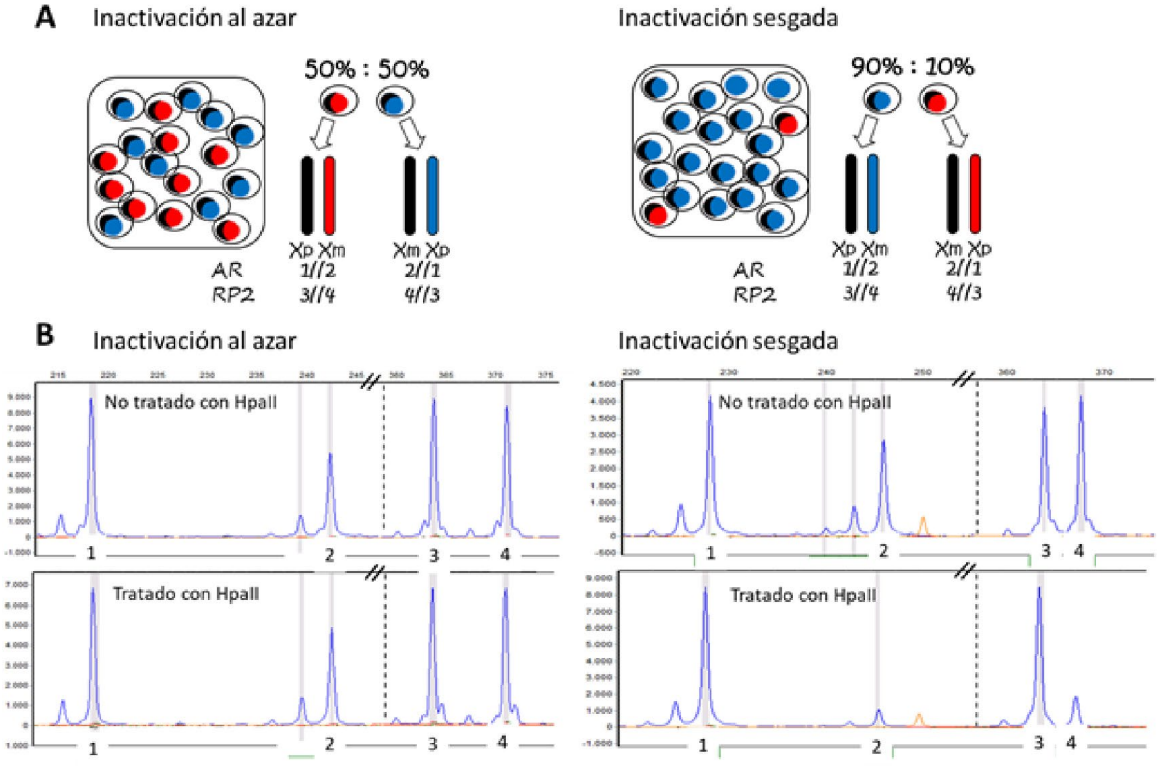
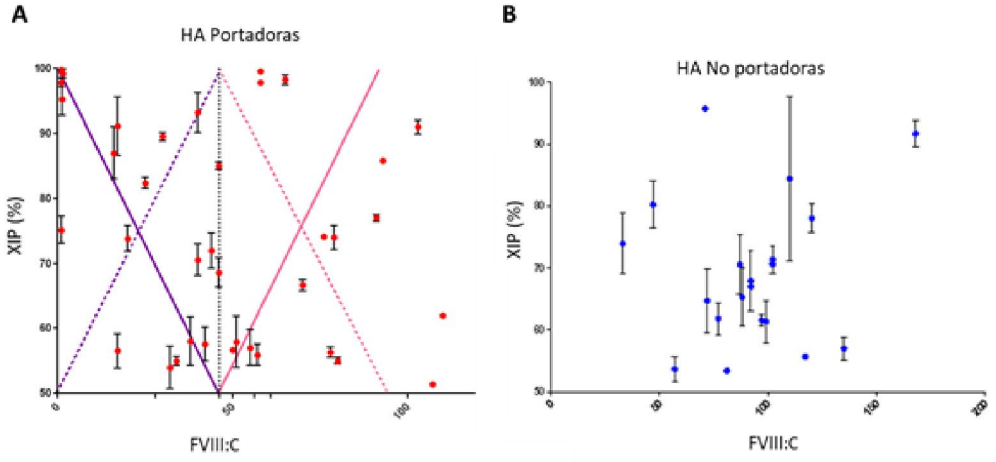


Figura 3. A. Se muestra la distribución de los niveles de FVIII:C y XIP en la población de mujeres PH. En línea continua violeta/rosa, línea de tendencia del modelo V, con línea punteada se grafican los modelos alternativos sin base biológica, el modelo A y el modelo promedio, para estudiar el contraste de estas hipótesis de correlación con el modelo V de correlación bifásica. B. Se muestra la distribución de los niveles de FVIII:C y XIP en la población de mujeres No PH, lo que ilustra la variabilidad de base (biológica y experimental) cuando la inactivación del X no impacta diferencialmente al *F8*. El modelo V de PH no mostró diferencias significativas con el modelo promedio de No PH, lo que nos indica que las variaciones en los niveles de FVIII:C en la población de PH son similares a las variaciones en las No PH[9].



Portadoras de hemofilia en nuestra población

En la tabla 1 se muestran los resultados de mujeres portadoras de variantes asociadas a HA con medición del FVIII:C y el patrón de inactivación del cromosoma X, clasificadas según las recomendaciones de la Comunicación del SSC de la ISTH.

El análisis de las mujeres PH de nuestro laboratorio mostró cinco casos con síntomas de sangrado (tres casos con HA severa y dos casos con HA moderada) que resultaron heterocigotas para una variante patogénica causal de hemofilia y mostraron sesgo en la inactivación del cromosoma X en el ADN extraído de células nucleadas sangre periférica (leucocitos), lo que permitió establecer las bases moleculares de la expresión de hemofilia en este grupo. Un caso con HA severa, resultó con inactivación sesgada sólo cuando se estudió el patrón de inactivación en un segundo tejido, mucosa oral, explicando así las causas de la expresión de hemofilia posiblemente asociadas a inactivación sesgada en el tejido productor del FVIII.

MUJERES PORTADORAS DE HA			
# variantes del *F8*	Complemento cromosómico sexual	Inactivación sesgada	# casos
HA SEVERA (FVIII:C<1%)			
1	XX	Sí	3
1	XX	No	1
1	X0 (sind. Turner)	-	1
HA MODERADA (FVIII:C 1-5%)			
1	XX	Sí	2
2, en *trans*	XX	No	2
1	XX	No	2
HA LEVE (FVIII:C 5-40%)			
1	XX	Sí	3
1	XX	No	20

Un ejemplo de otra causa de expresión de hemofilia en mujeres, se observa en una PH con HA severa, con una variante en hemicigosis asociada a un fenotipo femenino causado por anormalidades en número de cromosomas X (complemento cromosómico 46,X0 o síndrome de Turner). Dos casos con HA moderada presentaron más de una variante patogénica, un caso, resultó homocigota con la misma variante patogénica en ambos alelos del *F8* y el otro caso resultó doble heterocigota, con variantes patogénicas distintas en cada uno de los alelos del *F8*. Estos resultados permiten explicar los síntomas de hemofilia en las mujeres estudiadas. Sólo dos casos, con HA moderada, no mostraron sesgo en la inactivación del cromosoma X, y el bajo nivel de factor que presentan podría estar asociado, sea a la presencia de una segunda variante patogénica aún no identificada o, alternativamente, a un patrón de inactivación del X sesgado en el hígado no analizado, silenciando preferencialmente al *F8* normal.

Dentro del grupo de mujeres con HA leve, todas resultaron portadoras de al menos una variante patogénica en heterocigosis, la variación del nivel de factor puede estar asociada, entre otros factores, al patrón de inactivación del cromosoma X. En tres casos (sin síntomas de sangrado) se observó inactivación sesgada extrema en sangre periférica, con un nivel de factor FVIII:C de alrededor del 30%.

Los resultados de las causas de la expresión de hemofilia en mujeres observados en la serie estudiada en nuestro laboratorio muestran características similares a los reportes internacionales, donde en la mayoría de los casos la expresión se asocia a la inactivación sesgada del cromosoma X en portadoras heterocigotas y como causas secundarias se encuentran los casos con genotipos doble-heterocigotas u homocigotas, o con variantes patogénicas únicas que resultan hemicigotas por asociarse a anormalidades cromosómicas del par sexual[4-12].

Conclusiones

La caracterización de la variante genética asociada a hemofilia en mujeres portadoras y la determinación del patrón de inactivación del cromosoma X (en tejidos analizables, idealmente representativos del endodermo embrionario como el hígado) permite entender las bases moleculares de la variación en los niveles de FVIII:C (o FIX:C) e identificar las posibles causas de la expresión clínica del fenotipo hemofílico. El análisis de posibles grandes deleciones o duplicaciones no determinadas por el algoritmo del laboratorio son necesarias para completar los análisis del genotipo y su cigosidad en las mujeres sintomáticas, para elucidar las causas de la expresión de hemofilia en los casos que presentan inactivación al azar del cromosoma X y para ajustar un diagnóstico molecular completo que constituye la información indispensable para proveer un correcto asesoramiento genético familiar.

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

Bibliografía

1. Hoyer LW. Hemophilia A. N Engl J Med. 1994; 330(1):38-47.
2. van Galen KPM, d'Oiron R, James P, Abdul-Kadir R y col. A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2021; 19(8):1883-7.
3. Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (Mus musculus L.). Nature. 1961; 190, 372-3.
4. Favier R, Lavergne JM, Costa JM y col. Unbalanced X-chromosome inactivation with a novel FVIII gene mutation resulting in severe hemophilia A in a female. Blood. 2000; 96, 4373-5.
5. Nisen PD, Waber PG. Nonrandom X chromosome DNA methylation patterns in hemophiliac females. J Clin Invest. 1989; 83, 1400-3.
6. Kling S, Coffey AJ, Ljung R y col. Moderate haemophilia B in a female carrier caused by preferential inactivation of the paternal X chromosome. Eur J Haematol. 1991; 47, 257-61.
7. Orstavik KH, Orstavik, RE, Schwartz M. Skewed X chromosome inactivation in a female with haemophilia B and in her non-carrier daughter: a genetic influence on X chromosome inactivation? J Med Genet. 1999; 36, 865-6.
8. Bicocchi MP, Migeon BR, Pasino M y col. Familial nonrandom inactivation linked to the X inactivation centre in heterozygotes manifesting haemophilia A. Eur J Hum Genet. 2005; 13, 635-40.
9. Radic CP, Rossetti LC, Abelleyro MM y col. Phenotype-genotype correlations in hemophilia A carriers are consistent with the binary role of the phase between F8 and X-chromosome inactivation. J Thromb Haemost. 2015; 13, 530-9.
10. Martín-Salces M, Venceslá A, Alvárez-Román MT y col. Clinical and genetic findings in five female patients with haemophilia A: Identification of a novel missense mutation, p.Phe2127Ser. Thromb Haemost. 2010; 104, 718-23.
11. Pavlova A, Brondke H, Müsebeck J, Pollmann H, Srivastava A, Oldenburg J. Molecular mechanisms underlying hemophilia A phenotype in seven females. J Thromb Haemost. 2009; 7, 976-82.

12. Panarello C, Acquila M, Caprino D, Gimelli G, Pecorara M, Mori PG. Concomitant Turner syndrome and hemophilia A in a female with an idic(X)(p11) heterozygous at locus DXS52. Cytogenet Cell Genet. 1992; 59, 241-2.

13. Rossetti LC, Radic CP, Candela M y col. Sixteen novel hemophilia A causative mutations in the first Argentinian series of severe molecular defects. Haematologica. 2007; 92(6):842-5.

14. Radic CP, Rossetti LC, Abelleyro MM y col. Assessment of the F9 genotype-specific FIX inhibitor risks and characterisation of 10 novel severe F9 defects in the first molecular series of Argentinian patients with haemophilia B. Thromb Haemost. 2013; 109(1):24-33.

15. Lahiri DK, Nurnberger JI. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. Nucleic Acids Res. 1991;19, 5444.

16. Rossetti LC, Radic CP, Larripa IB, De Brasi CD. Developing a new generation of tests for genotyping hemophilia-causative rearrangements involving int22h and int1h hotspots in the factor VIII gene. J Thromb Haemost. 2008; 6, 830-6.

17. Acquila M, Pasino M, Lanza T, Bottini F, Molinari AC, Bicocchi MP. Duplication of exon 13 causes one third of the cases of mild hemophilia A in northern Italy Haematologica. 2004;89(6):758-9.

18. den Dunnen JT. Describing Sequence Variants Using HGVS Nomenclature. Methods Mol Biol. 2017;1492: 243-51.

19. Richards S, Aziz N, Bale S y col. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5): 405-24.

20. Abelleyro MM, Radic CP, Tetzlaff T y col. Reliable and cost-effective approach for diagnosis of heterozygous F8/F9 large deletions by quantitative real-time PCR. Haemophilia. 2015; 21(3):e247-51.

21. Puck JM, Willard HF. X inactivation in females with X-linked disease. N Engl J Med. 1998; 338, 325-328.

22. Machado FB, Machado FB, Faria MA y col. 5meCpG epigenetic marks neighboring a primate-conserved core promoter short tandem repeat indicate X-chromosome inactivation. E PLoS One. 2014; 9(7):e103714.

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.

Gammapatía monoclonal de significado clínico

Monoclonal gammopathy of clinical significance

Ochoa, Paola Andrea

Instituto Alexander Fleming

pochoa@alexanderfleming.org.ar

ACTUALIZACIÓN EN MIELOMA MULTIPLE

Subcomisión de Mieloma Múltiple

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 38-47
Octubre 2021

Palabras claves: gammapatía monoclonal de significado clínico, gammapatía monoclonal de significado renal, neuropatía asociada a gammapatía.

Keywords: monoclonal gammopathy of clinical significance, monoclonal gammopathy of renall significance, neurologic MGCS.

Introducción

La gammapatía monoclonal (GM) se define como la presencia de una proteína monoclonal (proteína M) en suero o en orina, producida por un clon de células B anormales.

Este clon puede permanecer quiescente por un período de tiempo prolongado, definiendo lo que se conoce como gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) o MGUS (del inglés *monoclonal gammopathy of undetermined significance*)[1].

El *International Myeloma Working Group* en 2014 actualizó los criterios y la clasificación de las gammapatías monoclonales y las enfermedades de células plasmáticas relacionadas. La GMSI se define por la presencia de componente monoclonal en suero menor a 3 g/dl y/o en orina menor a 500 mg en 24 hs, con proliferación de células plasmáticas en médula ósea <10% y ausencia de evidencia clínica de mieloma, linfoma o amiloidosis[2].

La GMSI se ha reclasificado en dos subtipos principales según el tipo de inmunoglobulina (Ig) secretada, IgM y no IgM, debido a que la célula clonal que está involucrada y la naturaleza de la progresión difieren entre estos dos tipos. La GMSI IgM normalmente surge de una célula linfoplasmocítica CD20+ y se asocia con un riesgo de progresión a linfoma o macroglobulinemia de Waldenström (MW).

Por el contrario, la GMSI no IgM surge típicamente de células plasmáticas maduras y se asocia con un riesgo de progresión a mieloma múltiple.

En una cohorte de 1.384 pacientes con GMSI que fueron identificados en un área geográfica bien definida

y seguidos durante una mediana de 34,1 años se observaron diferencias significativas en el riesgo de progresión entre los pacientes con GMSI IgM y aquéllos con GMSI no IgM. Entre los pacientes con GMSI IgM, el riesgo de progresión a enfermedad neoplásica fue del 2% por año en los primeros 10 años después del diagnóstico y del 1% por año a partir de entonces mientras que se mantuvo estable en 1% anual entre los pacientes con GMSI no IgM[3].

La concentración inicial de la proteína M en suero (mayor o igual o menor 1.5 gramos por decilitro) y la relación de cadenas ligeras libres en suero (alterado o no alterada) fueron los factores de riesgo univariados más importantes para la progresión a un trastorno de células plasmáticas entre los pacientes con GMSI[3].

Si bien las GMSI tienen una gran importancia clínica por la alta prevalencia en la población general y el riesgo persistente de progresión a una malignidad linfoplasmocítica, existe un espectro de enfermedades no malignas secundarias a la GM con importante morbilidad que debe ser tenido en cuenta al momento del seguimiento de estos pacientes.

Estudios poblacionales demostraron que estos pacientes tienen entre 3 y 5 veces más probabilidades de padecer enfermedades renales[4], y una supervivencia general más corta comparada con la que se espera en una población control apareada en edad y sexo[3].

Las manifestaciones clínicas asociadas con gammapatías monoclonales pueden resultar de varios mecanismos, generalmente vinculados a una alta carga tumoral: expansión de células malignas clonales; daño de órgano por la secreción de una gran cantidad de Igs (hiperviscosidad, nefropatía por cilindros de CL); o alteraciones secundarias del sistema inmunológico del huésped.

En las GMSI los clones de células B quiescentes o indolentes no causan síntomas tumorales y la inmunodepresión es poco común. Sin embargo, pueden producir manifestaciones graves debido a la toxicidad mediada por la Ig. El riñón es frecuentemente afectado en este escenario. El concepto de GMSR fue introducido en 2012 por Leung y colaboradores[5]. Los autores señalaron que en los pacientes con GMSI y glomerulonefritis secundaria a depósito de inmunoglobulinas, la gammapatía monoclonal es significativa, y su significado no es "indeterminado". Proponen el término de gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR) para discriminar la naturaleza patológica de estas enfermedades y así discriminarlo de los casos con GMSI realmente benignos.

No sólo el riñón, sino también otros órganos como la piel y el sistema nervioso periférico, pueden estar afectados en contexto de una gammapatía monoclonal. Para caracterizar mejor estas situaciones causadas por un pequeño pero peligroso clon de células B, que puede generar manifestaciones renales y extrarrenales, el grupo francés propone ya hace unos años extender al concepto al de ***gammapatía monoclonal de significado clínico***[6].

Fisiopatogenia de la GMSC

Las lesiones ocurren más frecuentemente por el depósito de la Ig completa o una parte de ella en varias localizaciones formando distintos tipos de agregados. Otros mecanismos incluyen la actividad autoinmune contra los distintos antígenos de los tejidos, la formación de complejos inmunes y la activación de complemento[6].

También pueden absorber moléculas biológicamente activas y segregar citoquinas como es el síndrome de POEMS, que se caracteriza por niveles muy elevados de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)[7].

La **amiloidosis por cadenas livianas** es el tipo de GMSC más frecuente (10 casos por millón de habitantes al año), y en ella las CLs amiloidogénicas generan un depósito de tipo fibrilar que resulta en disfunción del órgano comprometido y finalmente su fallo. Los órganos más frecuentemente implicados son los riñones, el corazón, el tracto gastrointestinal (GI), el hígado y el sistema nervioso. El 69% de los pacientes presentan afección de más de uno al momento del diagnóstico[8].

Además de la alteración tisular causada por las fibrillas, la evidencia clínica y experimental indica que el daño cardíaco también es causado por la toxicidad de CLs amiloidogénicas cardiotóxicas prefibrilares solubles[9].

La enfermedad por depósito de Igs monoclonales (MIDD por las siglas en inglés *monoclonal immunoglobulin deposition disease*) tiene una incidencia 10 veces menor que la amiloidosis AL, y genera clásicamente compromiso renal glomerular y, en menor frecuencia, tubular. Estarían involucrado en la fisiopatogenia de esta enfermedad cambios en la región variable de la Ig, con presencia de residuos hidrófobos, glicosilación anormal y carga positiva.

Estos cambios promueven su agregación y depósito en el mesangio y a lo largo de las membranas basales tubulares y glomerulares las cuales se encuentran cargadas negativamente[10,11].

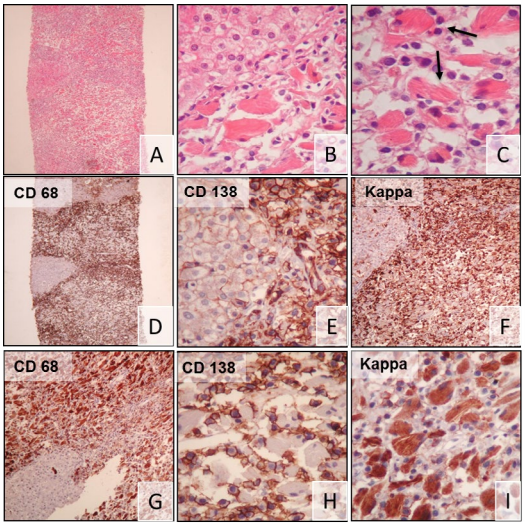
Estas inmunoglobulinas monoclonales también activan la proliferación celular y las vías de remodelación de la matriz extracelular, lo que lleva a un cambio fenotípico en las células mesangiales hacia el de miofibroblasto, con un rol más sintético[12].

En la glomerulonefritis inmunotactoide la Ig monoclonal forma depósitos microtubulares no crioglobulinémicos capaces activar la vía clásica del complemento. Esto genera inflamación glomerular y proliferación endocapilar[13].

Las cadenas ligeras de inmunoglobulina también pueden portar mutaciones en el dominio variable, haciéndolas resistentes al proceso proteolítico que recicla las cadenas ligeras libres en el compartimento lisosómico de las células tubulares proximales renales y conduciendo a la formación de cristales intracitoplasmáticos. Dichos cristales o inclusiones de cadenas ligeras alteran la función lisosómica, inducen daño celular, alteran la función reabsorbente y dan lugar a una tubulopatía proximal de cadenas ligeras[13,14].

El depósito de cristales puede tener lugar fuera de la célula tubular renal, en histiocitos de distintos órganos, entidad que se conoce como histiocitosis con almacenamiento de cristales (CSH). Se han identificado alrededor de 131 casos de CSH[15]. Existe una forma localizada y otra generalizada de CSH y puede afectar varios sitios, incluidos la médula ósea, los pulmones, los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo, el tracto gastrointestinal y el riñón (Figuras 1 y 2).

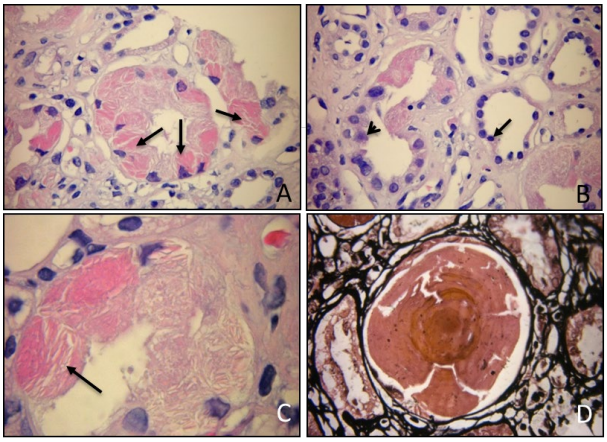
Figura 1. Histiocitosis por depósito de cristales. Biopsia hepática



Biopsia Hepática. A y D) Cilindro a bajo aumento, infiltración hepática por histiocitos. B y C) A mayor aumento escasos plasmocitos y numerosos histiocitos con cristales eosinófilos (fechas negras en detalle, en C). D y G) marcación de histiocitos. E y H) plasmocitos interpuestos entre histiocitos y hepatocitos. F e I) Tinción intracitoplasmática de cristales cadenas livianas k. (A-C, tinción H&E. D -I, IHQ).

Figura 2. Histiocitosis por depósito de cristales. Biopsia renal.

Biopsia Renal. A-C) Células tubulares con depósitos intracelulares (fecha en A y C). Celulas con apoptosis (fecha en B) y nucleo fantasma (cabeza de flecha en B). D, Cilindro Proteíco de cadenas livianas κ. (A-C, tinción H&E. D, IHQ para cadenas κ).



Recientemente se ha descripto que las Ig o CL monoclonales tienen la capacidad de desregular la vía alternativa del complemento a través de anticuerpos anti factor H u otros reguladores de la vía alternativa, o a través de la vía directa. La sobre-activación de la vía del complemento, ya sea en forma sistémica o localizada, resulta en depósitos glomerulares de C3, sin depósito de Ig monoclonal en riñón (glomerulonefritis por C3)[16]. Un mecanismo similar podría estar involucrado en la microangiopatía trombótica asociada a GM.

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que precipitan de manera reversible a temperaturas inferiores a 37°C y cuya presencia en la sangre (crioglobulinemia) se asocia a fenómenos de hiperviscosidad sanguínea, vasculitis y a la formación de inmunocomplejos.

Las probabilidades de cristalización y agregación dependen de la temperatura y la concentración, porque si bien por definición la crioglobulina sólo precipita a bajas temperaturas, este fenómeno puede ocurrir en altas concentraciones como las del glomérulo[17].

Las deficiencias de C1 inhibidor y de von Willebrand asociados a MGUS se producen por una unión directa de la Ig monoclonal a estas proteínas, generando complejos inmunes y acelerando el catabolismo de las mismas.

Ciertas enfermedades vinculadas a gammapatía monoclonal presentan un mecanismo fisiopatogénico desconocido, como el síndrome de Clarkson o síndrome de pérdida capilar. Esta rara enfermedad descripta en 1960 se caracteriza de un síndrome de pérdida capilar de comienzo brusco resultando en shock y anasarca por extravasación de más del 70% del volumen plasmático. Se detecta Ig monoclonal en 60% de los pacientes, habitualmente del tipo IgG k.

El patrón cíclico efímero de los brotes de SCLS y la ausencia de edema crónico durante los períodos de remisión sugiere que la función de la barrera endotelial vuelve a la normalidad entre crisis[18].

Las GMSC pueden dividirse en base a los diferentes órganos afectados, siendo el riñón, los nervios y la piel los más frecuentemente afectados. Este compromiso en ocasiones se superpone debido a la naturaleza sistémica o multiorgánica del daño mediado por la gammapatía monoclonal.

Compromiso renal

Bajo el término gammapatía monoclonales de significado renal (GMSR) se engloban un conjunto de enfermedades que se caracterizan patogénicamente por la proliferación de un clon que sintetiza y segrega una inmunoglobulina monoclonal o uno de sus componentes (cadenas ligeras o pesadas), con capacidad para depositarse y producir daño a nivel renal.

La mayoría de las GMSR son enfermedades de tipo glomerular, a excepción de las mencionadas tubulopatías por depósito de cristales. Los tipos de lesión renal se clasifican de acuerdo al tipo de depósito de Ig monoclonal en la microscopia electrónica: depósitos organizados, no organizados y sin depósitos[13].

Aquéllos con depósitos organizados a su vez se dividen en depósitos fibrilares (amilodosis AL), microtubulares (glomerulonefritis por crioglobulinas y en la glomerulonefritis inmunotactoide) o por cristales (Fanconi e histiocitosis por depósito de cristales).

Los depósitos no organizados se ven en la MIDD y en la PGNMID.

Los depósitos de Ig monoclonal se encuentran ausentes en la glomerulopatía por C3 con gammapatía monoclonal y en la microangiopatía trombótica asociada a GM[13].

Dado que la frecuencia de las enfermedades glomerulares también aumenta con la edad, no sería raro que los pacientes con enfermedad renal tuvieran GMSI.

Dos estudios independientes han demostrado que las enfermedades relacionadas con GMSR están presentes en el 40 al 45% de los pacientes con gammapatía monoclonal que se someten a una biopsia renal. La relación de cadenas ligeras y la hematuria microscópica se asocian con lesiones de GMSR.

Para una correcta investigación e interpretación de los hallazgos se requiere no sólo el examen de microscopia óptica sino también inmunofluorescencia con un panel de anticuerpos contra cadenas ligeras e isotipos de inmunoglobulinas, además de la microscopia electrónica (ME).

En algunos casos, también se debería recurrir a técnicas más sensibles pero complejas como son la inmunomicroscopía electrónica (inmunoME)[10], o la microdisección por láser seguida de proteómica con espectrometría de masas para confirmar la composición de los depósitos y sus localizaciones.

La inmunofluorescencia resulta crucial en el diagnóstico para establecer el vínculo patogénico con la discrasia sanguínea y, por tanto, debería ser práctica

obligada el empleo de anticuerpos contra cadenas ligeras (κ y λ) en el estudio histológico de cualquier biopsia renal[20].

Compromiso neurológico en la GMSC

La neuropatía secundaria a gammapatía monoclonal incluye 3 entidades con manifestaciones sistémicas: la amiloidosis AL, el síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, MGUS λ, cambios en la piel) y la crioglobulinemia, y 2 entidades de presentación primariamente neurológica: el CANOMAD (neuropatía atáxica crónica, oftalmoplejía, MGUS IgM, aglutinina fría, anticuerpos disialosil) y el DADS-M (neuropatía adquirida simétrica, distal, desmielinizante asociado a IgM).

La neuropatía periférica asociada a IgM, en la cual la Ig reconoce un epitope de la glicoproteína asociada a la mielina, reúne el 60% de las neuropatías asociadas a gammapatía monoclonales. Clínicamente es sensitiva, simétrica distal y de tipo desmielinizante[19].

Manifestaciones cutáneas de la GMSC

Las manifestaciones cutáneas de las GMSC incluyen síndrome de Schnitzler, escleromixedema, xantogranuloma necrobiótico (NXG), síndrome TEMPI (telangiectasias, eritropoyetina elevada y eritropoyesis, gammapatía monoclonal, líquido periné frico, derivación intrapulmonar) y síndrome de fuga capilar.

Síndrome de Schnitzler

El síndrome de Schnitzler se caracteriza principalmente por urticaria crónica y la presencia de una gammapatía monoclonal IgM. La interleuquina (IL) -1β desempeña un papel fundamental en la enfermedad. La señalización aberrante del inflamasoma NLRP3 y la desregulación de la vía de las citoquinas también desempeñan un papel importante[20].

La terapia con anakinra, un anticuerpo anti-IL-1, es bastante eficaz Los anticuerpos anti-IL-1 más novedosos, como el rilonacept y el canakinumab, también han sido eficaces[21].

Escleromixedema

El escleromixedema se caracteriza por erupciones cutáneas papulares y esclerodermoides generalizadas y se asocia típicamente con una gammapatía monoclonal Ig. La afectación extra cutánea puede incluir el sistema nervioso, las articulaciones, el sistema gastrointestinal y el corazón.

Los infiltrados están compuestos por mucina. No se comprende bien cómo la proteína monoclonal induce la proliferación de fibroblastos. El factor de crecimiento transformante-β está sobre expresado. Otras proteínas, como el colágeno Ia y varias proteínas inducibles por interferón, también están sobre expresadas[22,23].

Xantogranuloma necrobiótico

El xantogranuloma necrobiótico es una histiociosis de células no Langerhans, típicamente asociada con Ig monoclonales La edad media de presentación es de 62 años, con un ligero predominio de mujeres. La presentación clásica son pápulas, placas y / o nódulos de color amarillo a naranja que comprometen los párpados. Las placas NXG ocasionalmente pueden ser pruriginosas y también dolorosas si se ulceran. La afectación extra cutánea incluye el ojo, el corazón, el tracto gastrointestinal, el hígado y los pulmones, pero es relativamente rara[24].

En la biopsia de NXG se observan granulomas en empalizada con infiltrado linfoplasmocítico no clonal y zonas de necrobiosis. Las hendiduras de colesterol y las grandes y extrañas células gigantes de cuerpos extraños también son clásicas. Se desconoce la patogenia de la enfermedad, pero se ha especulado que existe una interacción monoclonal proteína-lipoproteína[24,25].

Síndrome de TEMPI

El síndrome TEMPI es un trastorno adquirido poco común que se caracteriza por las características que comprenden las siglas: telangiectasias, eritropoyetina y eritrocitosis elevadas, gammapatía monoclonal, acumulación de líquido peri-renal y derivación intrapulmonar.

Las telangiectasias que afectan la cara y la parte superior del cuerpo y la eritrocitosis comprenden la presentación más común. A diferencia de la eritrocitosis de la policitemia rubra vera y del síndrome POEMS, los pacientes con síndrome TEMPI tienen un nivel alto de eritropoyetina. Las mediciones de eritropoyetina sérica pueden ser extremadamente altas (> 5000 mUI / ml; rango normal, 3-19 mUI / ml), lo que provoca una eritrocitosis secundaria predecible. La mayoría de los pacientes con síndrome TEMPI han iniciado empíricamente programas de flebotomía terapéutica que conducen a deficiencia de hierro y microcitosis[26].

Crioglobulinemia

Las manifestaciones cutáneas casi siempre están presentes en la crioglobulinemia.

Las crioglobulinas de tipo I causan con mayor frecuencia síntomas oclusivos debido a la oclusión de la luz capilar, y la vasculitis es poco común. Los pacientes informan síntomas cutáneos inducidos por el frío, que incluyen púrpura, lívedo y urticaria por frío. Puede producirse ulceración. Menos de un tercio de los pacientes tendrá compromiso renal, pero hasta el 50% puede tener neuropatía periférica.

En la crioglobulinemia de tipo II / III o la crioglobulinemia mixta, la vasculitis de vasos pequeños es el principal mecanismo que impulsa la morbilidad. Los síntomas cutáneos, incluida la púrpura, se presentan en la gran mayoría de los pacientes; La artralgia también es muy común en la neuropatía periférica seguida de afectación renal[27,28].

SCLS idiopático (enfermedad de Clarkson)

Esta enfermedad devastadora se describió por primera vez en 1960. El SCLS se caracteriza por una fuga capilar que produce un choque de inicio súbito y anasarca causada por la extravasación de plasma (hasta el 70% del volumen plasmático total). La tríada diagnóstica está compuesta por las "3 H", que ocurren en ausencia de causas secundarias de estos hallazgos: hipertensión, hemoconcentración e hipoalbuminemia[29,30].

Tabla 1. Caracteríticas clínicas y fisiopatogenia de las GMSC

GMSC	Presentación clínica y laboratorio	Rol de la paraproteína/fisiopatología
Piel Inhibidor de C1q adquirido	Angioedema recurrente sin prurito ni urticaria. Acrosianosis, púrpura, úlceras cutáneas, neuropatía periférica, artralgias, glomerulonefritis.	Ac anti inhibidor C1q estearasa. Precipitación de Ag-Ac causando hiper- viscocidad o vasculitis.
Xantogranuloma necrobiótico	Pápulas o placas amarillo/naranjas con ulceraciones frecuentes (puede haber propotosis) y compromiso cardiovascular. MGUS IgG λ	Poco claro
Síndrome Schnitzer	Urticaria crónica, fiebre, dolor óseo, MGUS IgM. (A)	Poco claro. IL1B juega un rol critico en la enfermedad.
Pioderma gangrenoso	Úlcera con necrosis central. MGUS IgA	
Cutis laxa	Elastosis de la piel que genera envegecimiento prermaturo, en ocaciones asociada a glomerulapatia fibrilar o compromiso pulmonar o cardiaco. IgG-λ	Desposito de la Ig en la unión dero-epidermica, peri anexial y perovascular. En riñon depòsito fibrilar.
SCLS Sindrome de pérdida capilar sistémica o Sme de Clarkson	Triada de las 3 “H”: hiperetensión, hemoconcentración e hipoalbuminemia. Shock y anasarca por extravasación de mas del 70% del volumen plasmático. Se detecta Ig M 60% (IgG k)	Desconocido
Endócrino Síndrome de insulina autoinmune	Episodio de confusión, diaforesis, mareos, letargia, palpitaciones, convulsiones.	Ac anti-insulina causando su inactivación
Hematológico Síndrome de von Willebrand adquirido	Sangrado de encías al cepillado; puede haber sangrado en partes blandas por disminución del F VIII Acrocianosis,	Ac anti-F vW causando su eliminación o interferencia con la unión a plaquetas o colágeno
Enfermedad de aglutininas frías	AHA por $C3^{+}$, rouleax, más frecuentemente por MGUS IgG	Ac anti Ag I eritrocitario causando aglutinación y hemólisis.
TEMPI	Telengiectasis, eritrocitosis, niveles elevado de EPO, MGUS, colecciones perinefricas, shunt intrapulmonar.	Poco claro.
Reumatológico Escleromixedema	Pápulas o placas de cera, artralgia, enfermedad pulmonar restrictiva, convulsiones.	Poco claro. Depositos mucinos en piel de IgG λ
Neurológico CANOMAD	Neuropatía atáxica crónica, oftalmoplejía, MGUS IgM, aglutinina fría, anticuerpos disialosil.	Anticuerpos anti gangliósido disialosil.
POEMS	Polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, MGUSλ, cambios en la piel. No incluidos en el acrónimo: VEGF elevado, hipertención pulmonar, DLCO disminuida, tromboembolismo A y V, lesiones osteoescleróticas, enfermedad de castelman	Poco claro.

DADS-M	Neuropatía adquirida simétrica, distal, desmielinizante. Ataxia sensorial. MGUS IgM. Acs anti MAG+ en algunos, desmielinizante, MGUS-IgM.	Poco claro.Depositos de IgM en laminilla de mielina, La reducción detl titulo de anti MAG no se correlaciona con mejoria clīnica.
SLOMN (Neuropatía nemalínica esporadica de comienzo tardío)	Debilidad muscular y atrofia. Insuficiencia respiratoria	Poco claro.
Nefrológico Amiloidosis AL	Proteinuria (mediana rango 5-6gr/24 hs), creatinina mediana 1.3mg/dl. 70% compromiso de más de un órgano. Compromiso extra renal: cardiaco, hepático, gastrointestinal, sme del túnel carpiano y sistema nervioso periférico	Depósito organizado de tipo fibrilar de Ir monoclonal (CL en su mayoría mal plegados)
MIDD Enfermedad por depósito de Igs monoclonal	Hematuria, hipertensión, proteinuria (mediana de rango 1,8-2,4 gr/24hs), IR, MGUS k. extrarrenal: Manifestaciones hepáticas y cardiacas en un 35%	Depósito granular de Ig monoclonal (habitualmente CLL kappa) en glomérulo por glicosilación anormal y carga positiva de la región variable de la CL
C3 GLOMERULOPATHY WITH MONOCLONAL GAMMOPATHY Glomerulonefritis por C3	Hematuria (90%), proteinuria (mediana 3.2 gr/24 hs), C3 bajo (35-43%)	Ac anti C3 convertasa o factores de complemento B, H o I, causando activación de la vía alternativa del complemento con depósito de C3 en el glomérulo pero no de Ir Monoclonal
PGNMID Glomerulonefritis proliferativa con depósito de Igs monoclonal	Hematuria (77%) hipertensión, proteinuria (mediana 6 gr/24 hs), IR, MGUS IgG3k	Depósito no organizado de Ig Monoclonal que activa vía clásica del complemento generando inflamación glomerular y proliferación endocapilar (depósito de Ig monoclonal y C3)
LCTP Tubulopatía proximal de cadenas livianas	Aminoaciduria, hiperfosfaturia, proteinuria (mediana 1,5-2,5 gr/24 hs), IR (mediana creat 1,9-2 mg/dl), glicosuria, uricosuria, MGUS k.	Toxicidad directa de túbulo proximal por depósito de CLL en forma de cristales (mutaciones en la región variable de la CL resultan en residuos hidrofóbicos resistente a la proteólisis de la CL en endolisosoma)
TMA Microangiopatía trombótica	IRA (mediana cret 1,8 mg/dl), Proteinuria (med 3,2 gr/24hs), anemia hemolítica purpura trombótica trombocitopénica	Activación de la via clásica o alternativa del complemento, generando inflación y daño endotelial. Depósito de C3 pero no de Ig Monoclonal
Glomerulonefritis fibrilar	Hematuria, proteinuria, fallo renal, más fc MGUS IgG.	Depósito fibrilar de Ig Monoclonal en glomérulo.
Inmunotactoid GN Glomerulonefritis inmunotactoide	Hematuria (75-90%), hipertensión, proteinuria (mediana 6 gr/24hs), IR, MGUS IgG. Raramente compromiso extra renal	Depósito microtubular de Ig Monoclonal en glomérulo
Enfermedad anti-membrana basal glomerular	Hematuria, proteinuria.	Ac anti- membrana basal glomerular.
Nefropatía membranosa	MGUS IgG3k	Anticuerpo anti Rc fosfolipasa A2

SCLS Systemic Capillary Leak Syndrome.
TEMPI, telangiectasias, elevated erythropoietin and erythropoiesis, monoclonal gammopathy, perinephric fluid, intrapulmonary shunting.
CANOMAD (chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, immuno- globulin M [IgM] paraprotein, cold agglutinins, and disialosyl antibodies).
POEMS polyradiculoneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal plasma cell disorder, and skin changes.
VEGF, vascular endothelial growth factor.
DLCO, diffusion capacity of carbon monoxide.
DADS-M *distal acquired demyelinating symmetric neuropathy with M protein*.
MIDD monoclonal immunoglobulin deposition disease.
PGNMID proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits. LCTP Light-chain proximal tubulopathy.
TMA Thrombotic microangiopathy.

En la tabla 1 se encuentran descriptas características clínicas y de fisiopatogenia de las distintas gammapatías de significado clínico.

Tratamiento

La mayoría de los tratamientos recomendados se basan en series de casos y no poseen altos niveles de evidencia científica.

En la tabla 2 se listan algunas de las GMSC conocidas y las terapias recomendadas.

Las estrategias de tratamiento de las GMSC se basan en la quimioterapia, la cual debe seleccionarse en base a la naturaleza del clon celular, linfocítico o plasmocítico, considerando la presencia de daño renal y a la presencia o no de afectación extra renal que pueda ser agravada con el tratamiento.

La supresión rápida de la inmunoglobulina monoclonal neurotóxica ha demostrado ser un tratamiento con resultados satisfactorios en la mejoría de la

Tabla 2. Tratamientos recomendados en las GMSC

GMSC	Tratamiento
Sindrome de POEMS	Primera línea: TAMO Segunda línea:Lenaldiomida/dexametasona
DADS-M	Primera línea: inmunoglobulina endovenosa Segunda línea:Rituximab
CANOMAD	Primera línea: inmunoglobulina endovenosa o plasmaféresis Segunda línea:Rituximab
SLOMN	Primera línea: inmunoglobulina endovenosa Segunda línea: terapia dirigida a clon de CP
MIDD	Primera línea: TAMO, terapia dirigida a clon de CP
Glomerulonefritis proliferativa con depósito de Igs monoclonal (PGNMID)	Primera línea: Rituximab Segunda línea:Bortezomib / dexametasona
Tubulopatía proximal de cadenas livianas o Sindrome de Fanconi (LCTP)	Primera línea: terapia dirigida al clon
Glomerulonefritis inmunotactoide (Inmunotactoid GN)	Primera línea; Rituximab
Crioglobulinemia	Primera línea: tratar la enfermedad subyacente (antiviral por VHC, reituximab y corticoides en la enfermedades autoinmunes, tratamiento de la gamapatia monoclonal). Para casos severos plasmaferesis, altas dosis de corticoides o ciclofosfamida Segunda linea: Rituximab
Sindrome de Schnitzler	Primera línea: anticuerpo monoclonal anti –IL 1 Segunda línea: tratamiento de la MW
Escleromixedema	Primera línea: inmunoglobulina endovenosa Segunda línea: Lenalidomida o bortezomib 23,24
Xantogranuloma necrobiótico	Primera línea: inmunoglobulina endovenosa Segunda línea: terapia dirigida a clon
Sindrome de TEMPI	Primera línea: terapia dirigida a clon de CP
Enfremedad de Clarkson (sindrome de pérdida capilar sistémica)	Inmunoglobulina endovenosa profiláctica

POEMS polyradiculoneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal plasma cell disorder, and skin changes

TAMO trasplante autólogo de medulla osea

DADS-M *distal acquired demyelinating symmetric neuropathy with M protein*

CANOMAD (chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, immuno- globulin M [IgM] paraprotein, cold agglutinins, and disialosyl antibodies)

SLOMN Neuropatía nemalínica esporadica de comienzo tardío)

MIDD monoclonal immunoglobulin deposition disease

PGNMID proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits

LCTP Light-chain proximal tubulopathy

SCLS Systemic Capillary Leak Syndrome

TEMPI, telangiectasias, elevated erythropoietin and erythropoiesis, monoclonal gammopathy, perinephric fluid, intrapulmonary shunting.

función renal y la supervivencia de pacientes con GMSR.

De igual forma, se cree que la rápida mejoría en la función cardíaca de los pacientes con amiloidosis responde a la disminución de los fragmentos pre fibrilares cardiotóxicos.

Muchos de estos tratamientos se administran de forma combinada por el efecto sinérgico sobre la célula B y la célula plasmática[31]. Las principales combinaciones incluyen: bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona; bendamustina y rituximab, y agentes inmunomoduladores como la talidomida o la lenalidomida.

En las GMSC sintomáticas por neuropatía o manifestaciones cutáneas, la infusión de gammaglobulina se recomienda como tratamiento de primera línea en la mayoría de los casos.

Anticuerpos monoclonales: en casos de activación de la vía alternativa de complemento el eculizumab constituye una herramienta terapéutica, lo mismo que el anakinra, (anticuerpo anti IL-1) eficaz para el manejo del síndrome de Schnitzler[21].

El objetivo del tratamiento de la crioglobulinemia es tratar la causa subyacente. Para los pacientes con el virus de la hepatitis C, que comprenden la mayoría de los casos de tipo II y III, se recomienda terapia antiviral. Para las enfermedades provocadas por enfermedades autoinmunes, el rituximab y los corticosteroides son las mejores opciones de primera línea. La plasmaféresis se puede utilizar en pacientes con daño severo en el órgano terminal y / o enfermedad refractaria[28]. Otros modificadores de la enfermedad, incluidos los corticosteroides y la ciclofosfamida, también pueden desempeñar un papel en la terapia, especialmente en pacientes con daño severo en el órgano terminal.

Conclusiones

Bajo el término de GMSC se incluyen una constelación de enfermedades asociadas a proliferación clonal pero habitualmente no maligna de células plasmáticas o linfoplasmocíticas.

Dado que la mayoría de las GMSC que presenten compromiso renal o dermatológico requieren biopsia de tejido, para llegar al diagnóstico resulta de singular importancia la evaluación de las muestras por un patólogo con experiencia y que considere incluir las técnicas complementarias que permitan identificar o descartar el vínculo entre la GM y la lesión de órgano.

Las gammapatías monoclonales se han asociado a más de 130 enfermedades diferentes en adición a la progresión a enfermedad[32]. Por la alta prevalencia de la GMSI en la población general la mayoría de esos reportes se consideran incidentales. Sin embargo, algunas de esas asociaciones han sido verificadas y hoy en día se consideran causalmente relacionadas a la gammapatía[33,34].

La gammapatía monoclonal de significado clínico debe ser el diagnóstico de exclusión de todo paciente que se presente con una gammapatía monoclonal y síntomas inexplicados. El primer paso para realizar el diagnóstico es considerarlo.

Conflictos de interés: La autora declara haber recibido honorarios por parte de Biotoscana, Amgen, Sanofi y Janssen por concepto de asesorías, por parte de Biotoscana y Amgen por concepto de actividades educativas y por parte de Takeda por concepto de conferencias en las que ha participado.

Bibliografía

1. Guía Sociedad Argentina de Hematología edición 2019. Capitulo: Discrasia de células plasmáticas.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):538-e48.
3. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM et al. Long- term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2018;378(3):241-9.
4. S.Y. Kristinsson, M. Björkholm, T.M. Andersson, S. Eloranta, P.W. Dickman, L.R. Goldin et al. Patterns of survival and causes of death following a diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance: A population-based study. Haematologica. 2009;94: 1714-20.
5. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. Blood. 2012;120: 4292-5.
6. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. Blood. 2018;132(14):1.478-85.
7. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2019 update on diagnosis, risk- stratification, and management. Am J Hematol. 2019;94(7):812-827.

8. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Bazarbachi A et al. Comprehensive Review of AL amyloidosis: some practical recommendations. Blood Cancer J. 11, 97 (2021). https://doi.org/10.1038/s41408-021-00486-4.

9. Imperlini E, Gnecchi M, Rognoni P et al. Proteotoxicity in cardiac amyloidosis: amyloidogenic light chains affect the levels of intracellular proteins in human heart cells. Sci Rep. 2017;7:15661.

10. Bridoux F, Javaugue V, Bender S et al. Unravelling the immunopathological mechanisms of heavy chain deposition disease with implications for clinical management. Kidney Int. 2017;91:423-34.

11. Joly F, Cohen C, Javaugue V et al. Randall-type monoclonal immunoglobu- lin deposition disease: novel insights from a nationwide cohort study. Blood. 2019; 133:576-87.

12. Basnayake, Kolitha & Stringer, Stephanie & Hutchison, Colin & Cockwell, Paul. The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. Kidney international. 2011;79:1289-301.

13. Nelson Leung MD, Frank Bridoux MD and Samih H. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance. N Engl J Med. 2021; 384:1.931-41.

14. Luciani A, Sirac C, Terryn S et al. Impaired lysosomal function underlies mono- clonal light chain-associated renal Fanconi syndrome. J Am Soc Nephrol. 2016; 27:2049-61.

15. Galeano-Valle F, Díaz-Crespo FJ, Melero-Martín R, Apaza-Chávez JE, Del-Toro-Cervera J, Demelo-Rodríguez P. Massive generalized crystal-storing histiocytosis associated with extracellular crystalline nephropathy: clinical, immunohistochemical, and ultrastructural studies of a unique disorder and review of the literature. CEN Case Rep. 2019;8(3):166-172.

16. hauvet S, Roumenina LT, Aucouturier P et al. Both monoclonal and polyclonal immunoglobulin contingents mediate complement activation in monoclonal gammopathy associated-C3 glomerulopathy. Front Immunol. 2018;9: 2260.

17. Gilmore BA, Rodby RA, Cimbaluk D et al. When monoclonal gammopathy is of renal significance: a case study of crystalglobulinemia from Chicago Multiple Myeloma Rounds. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019;19(6):e251-e258.

18. Druey, Kirk M, and Samir M Parikh. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). The Journal of allergy and clinical immunology. 2017;140(3): 663-670.

19. Angela Dispenzieri. Monoclonal gammopathies of clinical significance. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020; 2020 (1): 380-388.

20. Gusdorf L, Asli B, Barbarot S et al. Schnitzler syndrome: validation and applicability of diagnostic criteria in real-life patients. Allergy. 2017;72(2): 177-182.

21. Rowczenio DM, Pathak S, Arostegui JI et al. Molecular genetic investigation, clinical features, and response to treatment in 21 patients with Schnitzler syndrome. Blood. 2018;131(9):974-981

22. Mecoli CA, Talbot CC Jr, Fava A et al. Clinical and molecular phenotyping in scleromyxedema pretreatment and posttreatment with intravenous immunoglobulin. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020;72(6): 761-767.

23. Mahévas T, Arnulf B, Bouaziz JD et al. Plasma cell-directed therapies in monoclonal gammopathy-associated scleromyxedema. Blood. 2020; 135(14):1101-1110.

24. Nelson CA, Zhong CS, Hashemi DA et al. A multicenter cross sectional study and systematic review of necrobiotic xanthogranuloma with proposed diagnostic criteria. JAMA Dermatol. 2020;156(3): 270-279.

25. Szalat R, Arnulf B, Karlin L et al. Pathogenesis and treatment of xanthomatosis associated with monoclonal gammopathy. Blood. 2011;118(14): 3777-3784.

26. Sykes DB, O'Connell C, Schroyens W. The TEMPI syndrome. Blood. 2020; 135(15):1199-1203.

27. Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: an update in 2019. Joint Bone Spine. 2019;86(6):707-713.

28. Galli M, Monti G, Marson P et al. Recommendations for managing the manifestations of severe and life-threatening mixed cryoglobulinemia syndrome. Autoimmun Rev. 2019;18(8):778-785.

29. Druey KM, Parikh SM. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). J Allergy Clin Immunol. 2017;140(3):663-670.

30. G Xie Z, Chan EC, Long LM, Nelson C, Druey KM. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). Am J Med. 2015;128(1):91-95.

31. J.J. Hogan, B.M. Weiss. Bridging the divide: An onco-nephrologic approach to the monoclonal gammopathies of renal significance. Clin J Am Soc Nephrol., 11 (2016), pp. 1681-1691.

32. Bida JP, Kyle RA, Therneau TM et al. Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population- based study of 17,398 patients. Mayo Clin Proc. 2009;84(8):685-693.

33. S. Sethi, F.C. Fervenza, S.V. Rajkumar. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. Curr Opin Nephrol Hypertens., 25 (2016), pp. 127-37.

34. F. Bridoux, N. Leung, C.A. Hutchison, G. Touchard, S. Sethi, J.P. Fermand et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group: Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. Kidney Int. 2015;87:698-711.

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.

Cómo tratar a los pacientes con mieloma múltiple de alto riesgo al diagnóstico y en recaída

Treatment of high risk multiple myeloma patients at diagnosis and with relapsed/refractory disease

Duarte, Patricio

Sección Hematología y Unidad de Trasplante Hematopoyético, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario CEMIC. Buenos Aires.

pjduartemd@gmail.com

ACTUALIZACIÓN EN MIELOMA MULTIPLE

Subcomisión de Mieloma Múltiple

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 48-53
Octubre 2021

Palabras claves: mieloma múltiple, alto riesgo, daratumumab, inhibidores de proteosoma, drogas inmunomoduladoras.

Keywords: multiple myeloma, high risk, daratumumab, proteasome inhibitors, immunomodulatory drugs.

Introduction

El pronóstico del mieloma múltiple (MM) ha mejorado radicalmente durante los últimos 20 años gracias a la introducción de nuevas drogas con diferentes mecanismos de acción, lo que permitió prolongar la supervivencia de los pacientes con MM[1]. Las combinaciones de drogas inmunomoduladoras (IMIDs), inhibidores del proteasoma (IP) y, más recientemente, los anticuerpos monoclonales (AtcMo) han permitido que un grupo importante de pacientes logren remisiones completas (RC) prolongadas retrasando significativamente la recaída de enfermedad[1-3].

Sin embargo, el MM es una enfermedad heterogénea desde su genética hasta su comportamiento biológico. A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, existe un subgrupo de pacientes con duraciones de respuestas al tratamiento abreviadas, recaídas frecuentes y supervivencias cortas. Estos pacientes son considerados de alto riesgo (MMHR)[4,5].

Los pacientes con MMHR representan un desafío diagnóstico y terapéutico. Es necesario identificar lo más precozmente a este grupo de pacientes y administrar los tratamientos más efectivos disponibles.

Definición de mieloma múltiple de alto riesgo

La definición de MMHR ha evolucionado con el tiempo, incorporando marcadores genéticos y biológicos. Sin embargo, no existe todavía un consenso uniforme en dicha definición, lo que dificulta el diseño y la comparación de resultados entre los diferentes estudios clínicos que incorporan a pacientes con MMHR[6].

La primer escala de clasificación de riesgo utilizada fue la *"Durie-Salmon staging system"* pero resultó inadecuada en la era de los nuevos tratamientos para MM[7]. Posteriormente se validó un escala simple de clasificación de riesgo, la *"International Staging System"* (ISS), identificando a los niveles de β2 microglobulina y de albúmina sérica como marcadores de pronóstico[7]. Debido a la existencia de heterogeneidad intragrupo, más recientemente se desarrolló la escala *"ISS Revised"* (ISS-R), que incorporó los niveles séricos de LDH y alteraciones cromosómicas

de alto riesgo por hibridación fluorescente in situ (FISH)[8].

El *ISS-R* ayudó a clasificar mejor a los pacientes según grupos de riesgo definidos, correspondiendo el 10% de los pacientes al grupo de mayor riesgo (estadío III). Esta escala no incluye a las alteraciones del cromosoma 1, al MM "doble *hit*" ni a otras alteraciones genéticas asociadas a mal pronóstico. En la tabla 1 se resumen las escalas ISS y ISS-R. Recientemente la *"European Myeloma Network"* ha propuesto una escala modificada del ISS-R contemplando otras alteraciones genéticas de pronóstico adverso[9].

Los perfiles de expresión génica en células plasmocitarias seleccionadas, también pueden utilizarse para identificar a los pacientes con MMHR[10]. Inicialmente desarrollado por la Universidad de Arkansas, GEP70 es una plataforma que evalúa 70 genes y su expresión al diagnóstico de enfermedad. La supervivencia global en aquellos pacientes con una "firma genética" de alto riesgo es significativamente menor que los otros grupos[10]. GEP70 no se dispone en nuestro país.

Además de las alteraciones genéticas, el MMHR puede identificarse por algunas características clínicas/biológicas, como por ejemplo la enfermedad extramedular, la leucemia de células plasmáticas, insuficiencia renal al diagnóstico, la presencia de células plasmáticas circulantes y, más recientemente, la fragilidad[11].

La enfermedad extramedular (EEM) se caracteriza por un fenotipo agresivo de enfermedad, donde las células plasmáticas malignas son independientes del microambiente de la médula ósea. Su incidencia es del 1.7-4,8% al diagnóstico y del 3.4-10% en la recaída. Las formas de expresión clínica incluyen la infiltración a otros órganos (ganglios, hígado, pulmón, pleura, piel, sistema nervioso central, entre otros) como también la circulación libre en sangre de células malignas (leucemia de células plasmáticas)[12]. La EEM en cualquiera de sus presentaciones constituye un factor pronóstico adverso de alto riesgo, tanto al diagnóstico como en la recaída de enfermedad[12,13].

La mediana de supervivencia libre de progresión (PFS por sus siglas en inglés) de la EEM al diagnóstico es de 10-15 meses, reduciéndose a la mitad en la recaída. La EEM debe distinguirse de la extensión para-medular desde el hueso. Esta última situación no es considerada un factor pronóstico adverso, en ausencia de otros marcadores de alto riesgo (LDH elevada, alteraciones genéticas de mal pronóstico, etc.)[12,13].

La insuficiencia renal aguda (IRA) moderada/severa puede presentarse hasta en un 40% de los pacientes con MM al diagnóstico. Además, un 10% de estos pacientes requerirán soporte con hemodiálisis. Si bien la supervivencia de los pacientes con IRA ha mejorado en los últimos años con los nuevos agentes de tratamiento, aquellos pacientes con tasas de filtración glomerular <30 mL/min, continúan asociándose a mayor morbi-mortalidad al tratamiento y muerte temprana[14].

Estudios recientes han demostrado que la presencia de > 5 células plasmáticas circulantes por uL representan un factor independiente de mal pronóstico y alto riesgo de recaída de enfermedad[15].

El estado de fragilidad de un paciente, en vez de su edad cronológica o estado funcional, también ha sido validado como un factor de riesgo independiente de

Tabla 1. Escalas de clasificación de riesgo ISS y ISS Revisado

	Índice Pronóstico Internacional (IMWG) - (ISS)	ISS Revisado (Palumbo y col) – ISS-R
I	ß2 microglobulina < 3.5 mg/L Albúmina > 3.5 mg/dL	ß2 microglobulina < 3.5 mg/L Albúmina > 3.5 mg/dL LDH normal Citogenético bajo riesgo
II	No I o III*	No I o III*
III	ß2 microglobulina > 5.5 mg/L	ß2 microglobulina > 5.5 mg/l Citogenético de alto riesgo t(4;14), t(14:16) o del (17p) o LDH elevada

Adaptado de Guías de diagnóstico y tratamiento. SAH 2019. ISS: supervivencia global (SG); grupo 1: 62 meses, grupo 2: 44 meses, grupo 3: 29 meses. ISS Revisado: SG @ 5 años: grupo 1: 82%, grupo 2: 62%, grupo 3 40%.

recaída de enfermedad, toxicidad no hematológica, suspensión de tratamiento y mortalidad global[16].
Desde un punto de vista funcional, la duración corta de respuesta al tratamiento inicial (<12 meses), por sobre la profundidad de respuesta lograda, también ha demostrado ser un factor independiente de alto riesgo. Se asocia a menores tasas de supervivencia, incluso en pacientes que no presentan las características de MMHR comentadas previamente[17].
La definición de MMHR continúa evolucionando debido a la identificación de nuevos parámetros genéticos, bioquímicos y biológicos de mal pronóstico.

Evaluación de enfermedad residual medible en mieloma de alto riesgo

La evaluación de enfermedad residual medible (MRD por sus siglas en inglés), ha sido incorporada en los criterios de respuesta al tratamiento del MM y constituye también un marcador pronóstico. La principal ventaja de la evaluación de MRD es que permite evaluar el riesgo de los pacientes de forma dinámica[18].
Como fue demostrado en los estudios IFM-2009[19] y PETHEMA-GEM2021[18], los pacientes con MMHR al diagnóstico que logran MRD negativa luego del tratamiento, poseen supervivencias similares a los pacientes de riesgo estándar con MRD negativa. Este beneficio no se observó el los pacientes MMHR con MRD positiva[18,19].
Los estudios funcionales por imágenes (PET-TC, RMN), aportan un valor pronóstico adicional a la evaluación de MRD. Los estudios IFM-2009[19] y CASSIOPEA[20] observaron que los pacientes con PET-TC negativo y MRD negativa se asociaron a tasas de supervivencias significativamente superiores vs el resto de los pacientes.

Tratamiento del mieloma múltiple de alto riesgo de reciente diagnóstico

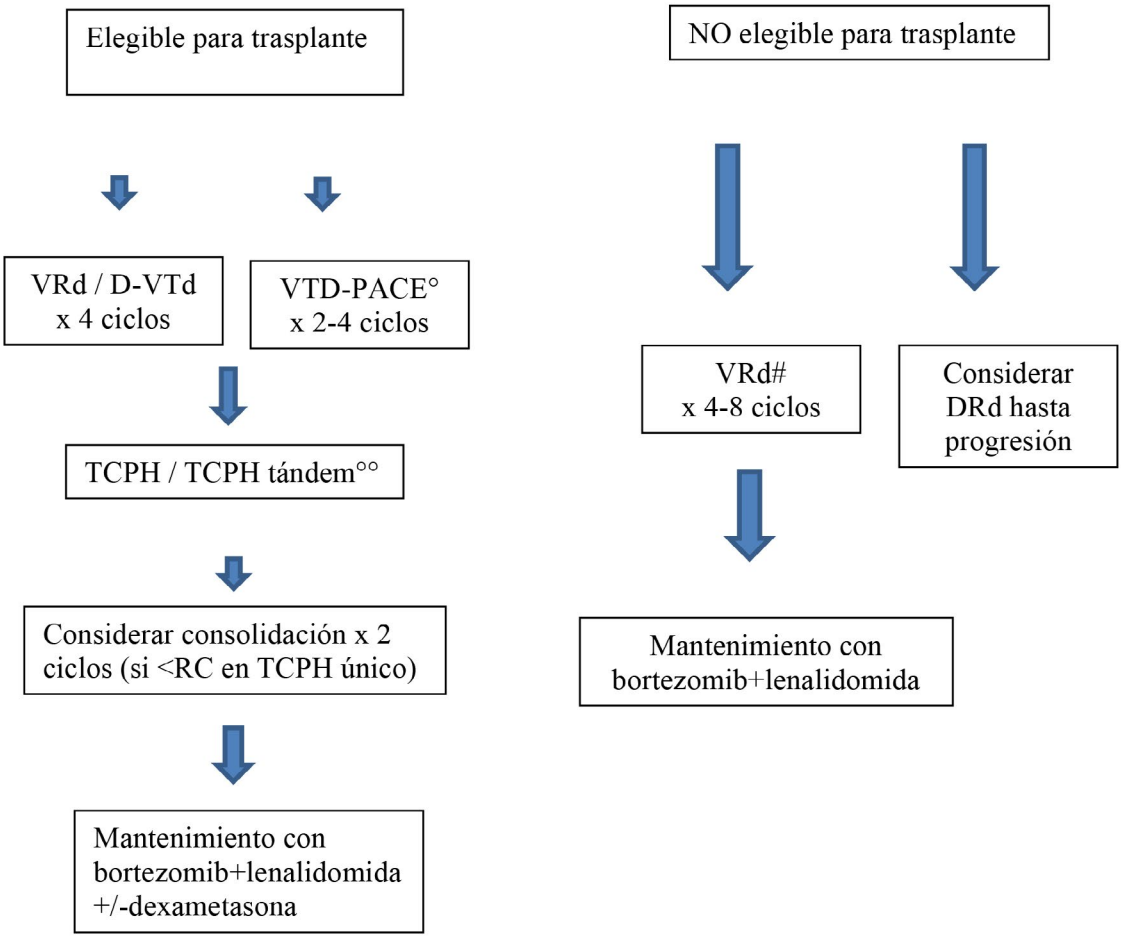
Por el momento el tratamiento ideal para los pacientes con MMHR se desconoce. Disponemos de pocos estudios prospectivos exclusivos de pacientes con MMHR. Las recomendaciones de tratamiento para este grupo tan heterogéneo son extrapoladas de estudios clínicos donde la población de MMHR se encuentra pobremente representada[21].
El tratamiento inicial deberá incluir una terapia de inducción, consolidación con autotrasplante hematopoyético (si candidato al mismo) y mantenimiento[21]. Históricamente los pacientes con MMHR han recibido los mismos tratamientos que los pacientes con riesgo estándar, pero con resultados desfavorables.
Se carecen de estudios aleatorizados para el tratamiento de pacientes con MMHR, y por esta razón las recomendaciones de tratamiento para este grupo son variables. El grupo internacional de trabajo de mieloma múltiple (IMWG por sus siglas en inglés) recomienda una inducción de un triplete que contenga un inhibidor de proteosoma, lenalidomida y dexametasona, en base a resultados de estudios que han demostrado que esta combinación puede sobreponer algunas características de alto riesgo[6]. La mediana de PFS con esta combinación es de 38-40 meses para MMHR[22,23].
Otros esquemas de inducción han demostrado ser efectivos para pacientes con MMHR, logrando respuestas profundas y tasas elevadas de MRD negativa. Por ejemplo: daratumumab-bortezomib-talidomida-dexametasona, daratumumab-bortezomib-lenalidomida-dexametasona, carfilzomib-lenalidomida o carfilzomib-ciclofosfamida-dexametasona[21]. En nuestro medio sólo se encuentran disponibles (en primera línea) las combinaciones de: lenalidomida-bortezomib-dexametasona y daratumumab-bortezomib-talidomida-dexametasona.
En aquellos pacientes con enfermedad extramedular y/o leucemia de células plasmáticas, si se requiere un rápido control de enfermedad, podrían utilizarse esquemas de inducción con combinación de poliquimioterapia clásica y trasplante posterior[24].
Las altas dosis de melfalán y el autotrasplante hematopoyético continúa siendo el estándar para los pacientes con MM de reciente diagnóstico aptos. Sin embargo, los pacientes con MMHR obtienen menores beneficios que los pacientes de riesgo estándar. Generalmente los pacientes con MMHR obtienen respuestas similares pero de menor duración vs los pacientes de resigo estándar[25].
Los estudios STAMINA[26] y EMN02[27] han demostrado un beneficio significativo en la PFS para los pacientes con MMHR (principalmente en aquéllos con deleción de 17p) cuando recibían trasplante en tándem vs otras estrategias de consolidación post trasplante. La PFS a 6 años fue de 43.6% vs 26% respectivamente en el estudio STAMINA (p=0.03) y la mediana de PFS fue de 46 vs 38 meses en el estudio EMN02 (p=0.036).

El beneficio de estrategias de consolidación diferentes al trasplante en tándem para los pacientes con MMHR es discutido, debido a la falta de estudios que evalúen tratamientos de consolidación en este subgrupo. Sin embargo, podría recomendarse en aquellos pacientes que no logran remisión completa post trasplante[21].

La estrategia de mantenimiento post trasplante recomendada para los pacientes con MMHR es la combinación de un inhibidor de proteosoma + lenalidomida, hasta progresión o toxicidad inaceptable[6,21]. Dicha recomendación se basa principalmente en resultados de estudios retrospectivos no aleatorizados y con escaso número de pacientes. Se aguardan resultados de estudios que evalúan la incorporación de AtcMo como estrategia de mantenimiento.

El tratamiento de pacientes con MMHR no aptos para autotrasplante hematopoyético debe ser valorado de acuerdo al grado de fragilidad de cada paciente. En lo posible debe intentarse administrar un tratamiento basado en tripletes (inhibidor de proteosoma-lenalidomida-dexametasona, daratumumab-lenalidomida-dexametasona)[21]. En la figura 1, se presenta un algoritmo sugerido de tra-

Figura 1. Algoritmo para el tratamiento inicial de pacientes con mieloma múltiple de alto riesgo.



Notas: VRd: bortezomib, lenalidomida, dexametasona; D-VTd: daratumumab, talidomida, dexametasona; TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas autólogas, DRd: daratumumab, lenalidomida, dexametasona.

° En caso de enfermedad extramedular y/o leucemia de células plasmáticas y necesidad de rápido control de enfermedad. VTD-PACE: bortezomib, talidomida, dexametasona, cisplatino, doxorrubicina, ciclofosfamida, etopósido.

°° Según cantidad de células CD34+ recolectadas y/o preferencia del centro.

Ajuste de dosis según fragilidad y/o comorbilidades.

tamiento inicial para pacientes con MMHR.
Un metanálisis reciente evaluó la incorporación del AtcMo daratumumab al tratamiento del MMHR, tanto en candidatos como no candidatos a trasplante. Dicho estudio demostró un beneficio en las tasas de respuestas, MRD negativas y de supervivencias para los pacientes con MMHR que fueron tratados con combinaciones con el AtcMo vs los grupos controles[28].
Para un mayor detalle sobre las características de los esquemas de tratamientos, eficacia y tasas de supervivencia en la población de MMHR se remite al lector a una detallada revisión reciente[21].

Tratamiento del mieloma múltiple de alto riesgo recaído

Los conceptos generales para el manejo del MM recaído/refractario son aplicables también para el MMHR. La disminución de la eficacia y de la duración de la respuesta al tratamiento con las sucesivas líneas terapéuticas, obligan a intentar utilizar los tratamientos más efectivos tempranamente en vez de reservarlos para el futuro[29,30].
Al momento actual no existe un tratamiento estándar para la recaída de los pacientes con MMHR. Al igual que en los pacientes de riesgo estándar, los tratamientos de este grupo en la recaída generalmente incluyen a un AtcMo, carfilzomib o pomalidomida más dexametasona.
La elección del tratamiento dependerá de factores relacionados al paciente (comorbilidades, fragilidad), de los tratamientos recibidos (considerando su eficacia y toxicidad), y de la enfermedad (recaída bioquímica vs sintomática). Se recomienda (en lo posible) utilizar fármacos o combinaciones de agentes que no hayan sido utilizados previamente[21,29,30].
Con respecto a la aplicación del trasplante hematopoyético alogénico para este grupo de pacientes, sólo es recomendado dentro del marco de un ensayo clínico. Sin embargo, podría considerarse como opción clínica en pacientes jóvenes (<50 años), recaídos, sin comorbilidades significativas y con un donante adecuado[31].
Nuevos tratamientos no disponibles aún en nuestro medio podrían ser de utilidad en el MMHR. Entre ellos se destacan las combinaciones con selinexor (inhibidor de la exportina), melflufen (prodroga del melfalán), AtcMo dirigidos al BCMA conjugados con toxinas y las células CAR-T[21].

Conclusiones

El mieloma múltiple de alto riesgo representa un grupo heterogéneo de pacientes con duraciones de respuestas cortas y escasa supervivencia. Es necesaria una mejor comprensión de la biología de la enfermedad en este subgrupo y optimizar su clasificación mediante el desarrollo de estudios clínicos riesgo-específicos. El objetivo terapéutico en estos pacientes debe ser lograr la mayor profundidad de respuesta (MRD negativa) y mantenerla en el tiempo.

Conflictos de interés: El autor declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Takeda, Amgen y BMS por concepto de conferencias, actividades educativas y fondos para un miembro de su equipo.

Bibliografía

1. Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV et al. New drugs and novel mechanism of action in Multiple Myeloma. Leukemia. 2014; 28: 525-542.
2. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. Leukemia. 2013; 28:122-128.
3. Kapoor P, Kumar SK, Dispenzieri A et al. Importance of achieving stringent complete response after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. J Clin Oncol. 2013; 31:4529-4535.
4. Sherrod AM, Hari P, Mosse CA et al. Minimal residual disease testing after stem cell transplantation for multiple myeloma. Bone Marrow Transplant. 2016; 51:2-12.
5. Landgren O, Owen RG. Better therapy requires better response evaluations: paving the way for minimal residual disease testing for myeloma multiple. Cytometry B CLin Cytom. 2015; 90:14-20.
6. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. Blood. 2016;127:2955-2962.
7. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005;23:3412-3420.
8. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised International Staging System for multiple myeloma: a report from International MyelomaWorking Group. J Clin Oncol. 2015;33:2863-2869.
9. D'Agostino M, Lahuerta J-J, Wester R et al. A new risk stratification model (R2-ISS) in newly diagnosed multiple myeloma: analysis of mature data from 7077 patients collected by European Myeloma Network within harmony big data platform. Presented at: 62nd ASH Annual Meeting and Exposition. San Diego, CA;2020. Abstract 1329.
10. Kuiper R, Broyl A, de Knegt Y et al. A gene expression signature for high-risk multiple myeloma. Leukemia. 2012;26:2406-2413.

11. Bhutani M, Foureau DM, Atrash S et al. Extramedullary multiple myeloma. Leukemia. 2020;34:1–20.
12. Varettoni M, Corso A, Pica G et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. Ann Oncol. 2010;21:325-330.
13. Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A et al. Extramedullary disease portends poor prognosis inmultiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. Haematologica. 2012;97:1761-1767.
14. Dimopoulos MA, Delimpasi S, Katodritou E et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. Ann Oncol. 2014;25:195-200.
15. Bertamini L, Grasso M, D'AgostinoM. Poor prognosis of multiple myeloma predicted by high levels of circulating plasma cells is independent from other high-risk features but is modulated by the achievement of minimal residual disease negativity. Blood. 2020;109:12-13.
16. Pawlyn C, Cairns D, Kaiser M et al. The relative importance of factors predicting outcome for myeloma patients at different ages: results from 3894 patients in the Myeloma XI trial. Leukemia. 2020;34:604-612.
17. Corre J, Montes L, Martin E et al. Early relapse after autologous transplant for myeloma is associated with poor survival regardless of cytogenetic risk. Haematologica. 2020;105:e480-e483.
18. Paiva B, Puig N, Cedena MT et al. Measurable residual disease by next generation flow cytometry in multiple myeloma. J Clin Oncol 2020;38:784-792.
19. Perrot A, Lauwers-Cances V, Corre J et al. Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma. Blood. 2018;132:2456-2464.
20. Moreau P, Zweegman S, Perrot A et al. Evaluation of the prognostic value of positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) at diagnosis and follow-up in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (TE NDMM) patients treated in the phase 3 CASSIOPEIA study: results of the CASSIOPET companion study [abstract]. Blood. 2019;134(Suppl):Abstract 692.
21. Costa L, Usmani Z. Defining and managing high risk multiple myeloma: Current Concepts. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(12):1730-1737.
22. Usmani SZ, Hoering A, Ailawadhi S et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone with or without elotuzumab in patients with untreated, high-risk multiple myeloma (SWOG-1211): primary analysis of a randomised, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2021;8:e45-e54.
23. Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2020;21:1317-1330.
24. Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F et al. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of Total Therapy 3. Br J Haematol. 2007;138:176-185.
25. Scott EC, Hari P, Sharma M et al. Post-transplant outcomes in high-risk compared with non-high-risk multiple myeloma: a CIBMTR analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22:1893-1899.
26. Hari P, Pasquini MC, Stadtmauer EA et al. Long-term follow-up of BMTCTN 0702 (STaMINA) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM) [abstract]. J Clin Oncol. 2020;38(Suppl):Abstract 8506.
27. Cavo M, Gay F, Beksac M et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma(EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study.Lancet Haematol. 2020;7:e456-468.
28. Giri S, Grimshaw A, Bal S et al. Evaluation of daratumumab for the treatment in patients with high risk cytogenetics factors. A systematic review and meta-analaysis. JAMA Oncol. 2020. Doi 10.10101 /jamaoncol.2020.4348.
29. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2004;79:867-874.
30. Yong K, Delforge M, Driessen C et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. Br J Haematol. 2016;175:252-264.
31. Knop S, Engelhardt M, Liebisch P et al. Allogeneic transplantation in multiple myeloma: long-term follow-up and cytogenetic subgroup analysis. Leukemia. 2019;33:2710-2719.

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.

Tratamiento del mieloma múltiple refractario a lenalidomida

Treatment of lenalidomide refractory multiple myeloma

Seehaus, Cristian Maximiliano

Hospital Italiano de Buenos Aires

cristian.seehaus@hospitalitaliano.org.ar

ACTUALIZACIÓN EN MIELOMA MULTIPLE

Subcomisión de Mieloma Múltiple

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 54-63
Octubre 2021

Palabras claves: mieloma múltiple recaído refractario, refractario a lenalidomida, nuevas drogas.

Keywords: relapsed refractory multiple myeloma, lenalidomide refractory, novel drugs.

Introducción

El tratamiento del mieloma múltiple (MM) presentó avances en las últimas décadas debido a la incorporación de nuevos fármacos en el algoritmo terapéutico, tanto en primera línea como en las recaídas[1,2]. Estos fármacos han cambiado notablemente el enfoque de tratamiento de los pacientes con MM.

En la actualidad contamos con al menos 11 clases de agentes terapéuticos, incluidos corticosteroides, alquilantes (melfalán y ciclofosfamida), inhibidores del proteosoma (IP: bortezomib, carfilzomib, ixazomib), agentes inmunomoduladores (IMiDs: talidomida, lenalidomida, pomalidomida), anticuerpos monoclonales (AcMo: daratumumab, elotuzumab, isatuximab), inhibidores de HDAC (panobinostat), inhibidores de BCL2 (venetoclax), inhibidores selectivos de exportación nuclear (selinexor), AcMo conjugados con fármacos (belantamab mafodotin), anticuerpos biespecíficos (BiTE) y células CAR-T. Muchos de estos fármacos están aprobados y otros serán aprobados en un futuro, solos o en distintas combinaciones[3]. La elección de estos esquemas en cada etapa del MM representa un desafío, sumado a que el acceso o disponibilidad a estos fármacos es dispar entre los países o los diferentes sistemas de salud.

El tratamiento del paciente con MM recaído o refractario (MMRR) tiene a su vez desafíos particulares, que depende principalmente del paciente (edad, comorbilidades, aptitud física, insuficiencia renal o fragilidad), características propias de la enfermedad (recaída agresiva o bioquímica, citogenética, enfermedad extramedular), tratamientos previos (esquemas utilizados, duración de la respuesta, progresión intratratamiento), acceso local a los fármacos (aprobación de combinaciones, reembolso o costos) y, finalmente, la elección del paciente[4]. Lamentablemente, no contamos con ensayos clínicos diseñados específicamente para ayudar en una secuenciación óptima de tratamiento. Además, en la mayoría de los estudios realizados que llevaron a la aprobación de varias combinaciones de tripletes en la recaída, los análisis de subgrupos planificados previamente no incluyen un número suficiente de pacientes para alcanzar evidencia estadística[5].

La lenalidomida (LEN) se utiliza cada vez con más frecuencia en el tratamiento de primera línea en

pacientes con MM de nuevo diagnóstico (MMND), tanto en los pacientes candidatos a trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) como en los no candidatos al mismo[6-9]. En los pacientes que recibieron TAMO, es el estándar en el tratamiento de mantenimiento hasta la progresión[10] y en los no candidatos forma parte del tratamiento continuo. Por tal motivo es importante analizar los regímenes de tratamiento que se pueden ofrecer en el momento de la primera recaída o progresión con lenalidomida.

Refractariedad a lenalidomida

Un gran porcentaje de pacientes con MMND reciben LEN en primera línea hasta la progresión, ya sea como agente único en bajas dosis (10-15 mg/día) o en dosis completas en combinación con dexametasona (DEX); por lo tanto, su enfermedad progresará bajo este tratamiento. No hay consenso general respecto a la definición de refractariedad a LEN. En este contexto, podemos tener dos modelos de pacientes, donde algunos presentarán una progresión o recaída de la enfermedad sintomática y otros experimentarán una progresión o recaída bioquímica según los criterios del IMWG[11]. En el primer grupo los pacientes necesitarán un tratamiento inmediato y en el segundo algunos expertos consideran que aumentar la dosis de LEN de 10-15 mg/día a 25 mg/día y agregar DEX antes de la aparición de síntomas, podría ser eficaz en pacientes de riesgo estándar. Pero no contamos con datos precisos que respalden esta conducta.

En dos de los ensayos incluidos en el metanálisis que analizó el uso de mantenimiento con LEN, se enumeraron las terapias de rescate luego de la progresión[12,13], pero se desconoce el resultado de los pacientes tratados con dosis aumentadas de LEN. En consecuencia, la mayoría de los expertos consideran que el rescate que consiste en aumentar su dosis es insuficiente, ya que estos pacientes suelen considerarse resistentes a LEN. Estos pacientes también fueron excluidos de los ensayos clínicos aleatorizados de fase III que compararon LEN-DEX (Rd) vs. Rd más una tercera droga (carfilzomib (KRd)[14], ixazomib (IRd)[15], elotuzumab (Elo-Rd)[16] o daratumumab (DRd)[17]). Se desconoce la respuesta de estos tripletes en pacientes refractarios a LEN; sin embargo, estos regímenes rara vez se utilizan en este contexto y probablemente sean subóptimos. Un estudio retrospectivo reciente de 64 pacientes de un único centro[18] analizó el retratamiento con LEN como parte de un triplete en pacientes con MMRR que progresaron durante el mantenimiento. Los pacientes que progresaron con el mantenimiento basado en LEN luego de ≥3 años del TAMO tuvieron una mediana de sobrevida libre progresión (SLP) significativamente mayor que los pacientes que progresaron antes de los 3 años (mediana no alcanzada (NA) vs. 9,9 meses; p = 0,006). La mediana de sobrevida global (SG) no se alcanzó en pacientes que habían progresado con el mantenimiento basado en LEN luego ≥3 años del TAMO vs. 40 meses en los que progresaron antes de los 3 años del TAMO (p = 0,2). Concluyen que pacientes seleccionados pueden lograr respuestas profundas y duraderas con el retratamiento con LEN, principalmente pacientes con enfermedad indolente y que presentan una SLP ≥3 años luego del TAMO en el mantenimiento basado en LEN.

El Grupo Argentino de Mieloma Múltiple (GAMM) presentó un estudio retrospectivo observacional en el que pacientes recaídos, refractarios y no refractarios a LEN, recibieron combinaciones basadas en LEN, presentando una tasa de respuesta global (ORR) del 64% en los refractarios[19]. Un estudio griego que evaluó las características clínicas de la resistencia a LEN de 147 pacientes con MMRR tratados con pomalidomida[20] concluye que no hubo diferencias significativas en las tasas de respuesta, SLP o SG entre los pacientes que desarrollaron resistencia a diferentes dosis de LEN (10, 15 o 25 mg). La duración más prolongada de LEN previa (≥18 meses) y un intervalo sin lenalidomida más prolongado (≥12 meses) se asocian con mejores resultados con pomalidomida.

Ante la falta de ensayos diseñados específicamente para esta población, se realizó una revisión sistemática y un metanálisis en red[21] comparando evidencia directa e indirecta sobre la eficacia de siete regímenes diferentes que "ahorran" lenalidomida. Concluye que entre los regímenes actualmente aprobados, DVd, DKd o IsaKd tienen la mayor probabilidad de ser el mejor tratamiento, tanto en LEN expuestos como refractarios. Teniendo en cuenta que la mediana de SLP es de aproximadamente 9 meses, se necesitan más ensayos prospectivos aleatorizados.

Se define como MMRR a aquellos pacientes que progresan recibiendo tratamiento quimioterápico o dentro de los 60 días de haber recibido la última dosis de tratamiento y al MM refractario primario como los que nunca alcanzaron al menos una respuesta menor al tratamiento de inducción y progresaron durante

el tratamiento[22]. Habrá entonces pacientes denominados *"naïves"* a LEN (sin exposición a la droga), pacientes expuestos (progresan o recaen alejados al tratamiento) y pacientes refractarios a LEN, incluyendo dentro de este grupo los que progresan o recaen al mantenimiento o al tratamiento. Los primeros dos grupos de pacientes pueden ser tratados con un esquema de rescate que contenga lenalidomida, mientras que los refractarios deberán utilizar otros tratamientos (Tabla 1).

1) Tratamientos para pacientes con recaída temprana en enfermedad refractaria a lenalidomida.

En la primera o segunda recaída, las opciones son las más amplias y pueden guiarse por la biología de la enfermedad, el tipo de recaída (bioquímica vs. sintomática o agresiva) y la preferencia y comorbilidades del paciente.

El término de recaída temprana o precoz se utiliza para la recaída presentada después de una o dos líneas de tratamiento e incluso una tercera línea cuando no se recibió la terapia óptima[23]. Una gran parte de la evidencia de tripletes en pacientes con MMRR proviene de combinaciones de fármacos con un régimen que incluye LEN (Figura 1).

Tabla 1. Resumen de los distintos esquemas de tratamiento disponibles.

Tratamiento	N°	ORR (%)	ORR (%)	SLP (meses)	SG (meses)	EA G 3-4 (%)	Mediana (rango) de líneas previas	Ensayo
DVd vs. Vd	498	85 vs. 63	0.31	16.7 vs. 7.1	NR	NA	2 (1–9)	CASTOR
IsaKd vs. Kd	302	87 vs. 83	0.53	NR vs. 19.1	NR	77% vs. 67%	2 (1–4)	IKEMA
DKd vs. Kd	466	93 vs. 86	0.63	NR vs. 15.8	NR	82% vs. 74%	2 (1–2)	CANDOR
PVd vs. Vd	559	82 vs. 50	0.61	11.2 vs. 7.1	NR	NA	2 (1–3)	OPTIMISMM
SVd vs. Vd	402	76 vs. 62	0.7	13.9 vs. 9.5	NR vs. 25	NA	1 (1–3)	BOSTON
IsaPd vs. Pd	307	60 vs. 35	0.59	11.5 vs. 6.5	NR	NA	3 (2–4)	ICARIA
EPd vs. Pd	117	53 vs. 26	0.54	10.3 vs. 4.7	NR	57 vs. 60	3 (2–8)	ELOQUENT-3
DPd	103	66	NA	9.9	25.1	99	4 (1–13)	EQUULEUS

Abreviaturas: SLP: sobrevida libre de progresión; HR: hazard ratio; SG: sobrevida global; EA: eventos adversos; NR: no alcanzado; NA: no disponible; DVd: daratumumab, bortezomib, dexametasona; Vd: bortezomib, dexametasona; Kd: carfilzomib, dexametasona; IsaKD: isatuximab, carfilzomib, dexametasona; DKd: daratumumab, carfilzomib, dexametasona; PVd: pomalidomida, bortezomib, dexametasona; SVd: selinexor, bortezomib, dexametasona; Pd: pomalidomida, dexametasona; EPd: elotuzumab, pomalidomida, dexametasona; DPd: daratumumab, pomalidomida, dexametasona.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento según las características de recaída

Recaída temprana en pacientes no refractarios a lenalidomida
Recaída bioquímica[+]: podría considerarse DRd*, IRd*, ERd*, KRd*

Recaída temprana en pacientes refractarios a lenalidomida o recaídas clínicas
Tratamiento basado en pomalidomida o IP: PVd*, KPd, EPd, SVd Tratamiento basado en AcMo: DVd*, DPd*, DKd*, IsaKd, IsaPd

Recaída tardía
Belantamab mafodotin Melflufen Venetoclax: t(11;14) o sobreexpresión de BCL-2 Celulas CAR-T Anticuerpos biespecíficos (BiTE)

Abreviaturas: DKd: daratumumab, carfilzomib, dexametasona; DPd: daratumumab, pomalidomida, dexametasona; DRd, daratumumab, lenalidomida, dexametasona; DVd: daratumumab, bortezomib, dexametasona; EPd: elotuzumab, pomalidomida, dexametasona; ERd: elotuzumab, lenalidomida, dexametasona; IP: inhibidor del proteosoma; IRd: ixazomib, lenalidomida, dexametasona; IsaKd: isatuximab, carfilzomib, dexametasona; IsaPD: isatuximab, pomalidomida, dexametasona; KPd: carfilzomib, pomalidomida, dexametasona; KRd: carfilzomb, lenalidomida, dexametasona; AcMo: anticuerpos monoclonales; PVd: pomalidomida, bortezomib, dexametasona; SVd: selinexor, bortezomib, dexametasona.

*Aprobados por la ANMAT al momento del redactado de este escrito.

[+]Sólo en algunas circunstancias. Se prefieren regímenes alternativos en caso de ser posible.

Como regla general en el MMRR, los regímenes de rescate deben incluir fármacos con mecanismos de acción diferentes a los recibidos anteriormente, principalmente en pacientes una SLP corta, respuesta subóptima o recaídas agresivas. Los esquemas de tripletes se asocian a mejores resultados en cuanto a profundidad y duración de la respuesta[24]. Se recomienda tratamiento con tres drogas elegidas según la refractariedad a tratamientos previos, donde se incluya dos fármacos a los que el paciente no sea refractario. Al igual que en pacientes no refractarios a LEN, si el paciente no recibió un TAMO en primera línea o si presentó una buena respuesta al primero, las dosis altas de quimioterapia seguidas de TAMO pueden ser una opción, cuando la duración de la respuesta haya sido mayor a 36 meses en caso de estar bajo terapia de mantenimiento[25].

• Tratamientos basados en IP

Bortezomib con pomalidomida y dexametasona

En el ensayo de fase III OPTIMISMM sobre 559 pacientes tratados previamente con lenalidomida, el 70% eran refractarios a lenalidomida. Los que recibieron bortezomib/pomalidomida/dexametasona (VPd) en comparación con bortezomib/dexametasona (Vd) tuvieron una mejor ORR (82% vs. 50%; OR 5,02; p < 0,0001), tasa de muy buena respuesta parcial (MBRP) o mejor (52,7% vs. 18,3%; OR 5,0; p < 0,0001) y SLP (11 meses vs 7 meses; HR, 0,61)[26,27]. Hubo una mayor incidencia de neutropenia (42% vs 9%), infección (31% vs 18%) y neuropatía periférica en la rama VPd. Este ensayo difirió de otros, ya que incluyó una mayor proporción de pacientes refractarios a lenalidomida.

Carfilzomib con dexametasona

El ensayo aleatorizado fase 3 ENDEAVOR de 929 pacientes[28,29] comparó bortezomib/dexametasona (Vd) versus carfilzomib/dexametasona (Kd) en pacientes recaídos. Se realizó una comparación directa entre dos IP, con resultados superiores para con Kd en todos los grupos de pacientes, incluyendo la SLP (mediana 18,7 vs. 9,4 meses) y SG (mediana 47,6 vs. 40 meses). Al igual que en otros estudios, el número de pacientes refractarios a LEN independientemente del número de líneas de tratamiento previo fue pequeño (51 en Kd y 45 en Vd). La mediana de SLP para los pacientes refractarios a LEN fue corta: 8,6 meses vs. 6,6 meses con Kd y Vd, respectivamente. No contamos con datos de SG para este grupo de pacientes.

Carfilzomib con ciclofosfamida y dexametasona

Varios ensayos clínicos, principalmente fase I/II, analizaron el agregado de ciclofosfamida al esquema Kd (KCd) en una única rama o en comparación con bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona (VCd)[30-32] en pacientes con MMRR o refractario primario, logrando respuestas adecuadas con un perfil de seguridad aceptable. Aún están pendientes los resultados finales, principalmente en términos de sobrevida.

Carfilzomib con pomalidomida y dexametasona

Los estudios de fase I/II[33] han mostrado respuestas alentadoras con una ORR del 87%. Al momento no se dispone de datos de fase III. Debido al perfil de este esquema, es un régimen de elección para los pacientes que experimentan progresión después de los AcMo anti CD38 que no han recibido previamente carfilzomib.

Selinexor con bortezomib y dexametasona

El ensayo de fase III BOSTON[34] incluyó 402 pacientes que fueron randomizados en dos ramas: selinexor/Vd (SVd) vs. Vd. El grupo SVd presentó una mejor ORR (76% vs. 62%) y SLP (14 meses vs. 9 meses; HR, 0,7). La rama experimental presentó mayor trombocitopenia y astenia, con menor neuropatía. Si bien los efectos secundarios son un punto a considerar, es un fármaco interesante por su mecanismo de acción novedoso, incluso en pacientes con alteraciones citogenéticas de alto riesgo (deleción 17p) y entre los pacientes que han recibido terapia previa con anticuerpos monoclonales.

Tratamiento basados en AcMo anti CD38

Dentro de este grupo, contamos con dos AcMo anti CD38: *daratumumab e isatuximab*. Ambos fármacos tienen un mecanismo de acción similar. Actualmente contamos con formulación subcutánea de daratumumab a dosis fija, lo cual facilita su aplicación (aún no aprobada ni disponible en Argentina a la fecha). El riesgo de reacciones relacionadas con la infusión endovenosa es menor con el uso subcutáneo versus intravenoso (13% vs. 34%), sin comprometer la eficacia del tratamiento[35].

Regímenes que contienen daratumumab

Daratumumab con bortezomib y dexametasona

El estudio de fase III CASTOR[36,37] incluyó 498 pacientes, comparó daratumumab/Vd (DVd) vs. Vd. DVd mostró una mejor ORR (84% vs. 63%) y SLP (17 meses vs. 7 meses; HR, 0,31, p < 0,0001). En pacientes refractarios a lenalidomida, la mediana de SLP fue de 7,8 frente a 4,9 meses (HR, 0,44; p = 0,0002) para DVd (n = 60) vs. Vd (n = 81). El tratamiento experimental presentó más mielosupresión. Este régimen es útil en pacientes que son refractarios a lenalidomida y no presentan neuropatía considerable.

Daratumumab con carfilzomib y dexametasona

En el estudio fase III CANDOR(38) se compararon 466 pacientes que recibieron daratumumab/Kd (DKd) vs Kd. DKd presentó una mejor ORR (84% vs. 75%) y SLP (mediana NA vs. 16 meses; HR, 0,63), presentando además respuestas más profundas. Se incluyó un 32% y 36% de refractarios a LEN en cada rama. El grupo DKd presentó una mayor incidencia de infecciones respiratorias (29% vs. 16%), con menores tasas de insuficiencia renal aguda e insuficiencia cardíaca. Los pacientes ≥65 años y con un estado funcional intermedio, presentaron más eventos adversos fatales, principalmente debido a infecciones. Es un tratamiento que se prefiere en pacientes más jóvenes y funcionalmente aptos *(fit)* doble refractarios a lenalidomida y bortezomib.

Daratumumab con pomalidomida y dexametasona

El ensayo no aleatorizado fase Ib EQUULES con daratumumab/pomalidomida/dexametasona (DPd) de 103 pacientes que presentaban una mediana de cuatro terapias previas, incluyó una alta proporción de pacientes refractarios a lenalidomida (89%). Demostró ORR del 60%, tasas de MBRP o mejores del 48% y una mediana de SLP de 9,9 meses y SG de 25,1 meses[39]. Otro ensayo no aleatorizado de 112 pacientes, pero en una población menos tratada, mostró una ORR del 78%, donde no se alcanzó la mediana de SLP[40]. El ensayo aleatorizado APOLLO, donde se comparó de DPd (con daratumumab subcutáneo) vs. pomalidomida/dexametasona (Pd) en 304 pacientes, encontró una mejor SLP (12 meses vs. 7 meses; HR, 0,63) y ORR (69% vs. 46%) con DPd[41]. Todos los ensayos mostraron una alta incidencia de neutropenia ≥ grado 3 (entre 63% a 78%), con infecciones de grado 3 en casi el 30% de los pacientes de un ensayo. Los resultados inferiores de algunos de estos estudios puede deberse, en parte, a que se incluyeron pacientes con al menos dos líneas de tratamiento previos.

Regímenes que contienen isatuximab

Isatuximab con pomalidomida y dexametasona

El ensayo de fase III ICARIA-MM[42] incluyó 307 pacientes con una mediana de tres líneas de tratamiento previo. Un número significativo de pacientes mostró refractariedad a los IMiDs (94%) e IP (77%) Se randomizaron para recibir isatuximab/Pd (IsaPd) vs Pd. IsaPd mostró una mejor ORR (60% vs. 35%; p < 0,0001) y SLP (12 meses vs. 7 meses; HR, 0,6; p = 0,001), con una mediana de SG NA en ninguno de los dos grupos. Las reacciones infusionales ocurrieron en más de un tercio de los pacientes. La incidencia de neutropenia grado 3-4 fue del 86% (vs. 70%), con una mayor proporción de pacientes que requirieron reducciones de dosis en el brazo con isatuximab. También presentaron más infecciones respiratorias superiores y diarrea en IsaPD. Es un régimen útil en pacientes refractarios a LEN e IP.

Isatuximab con carfilzomib y dexametasona

El estudio de fase III IKEMA[43] comparó isatuximab/Kd (IsaKd) frente a Kd en 302 pacientes con dos líneas de tratamiento previas. Este estudio no alcanzó la mediana de SLP para la rama IsaKd vs. 19 meses para Kd (HR, 0,53). Ambos grupos presentaron una ORR similar (87% vs. 83%), si bien se observaron respuestas más profundas en rama experimental (30% vs. 13% de enfermedad mínima residual negativa). El estudio incluyó un 32% de pacientes refractarios a lenalidomida. Si bien se encontró una mayor incidencia de toxicidad hematológica con isatuximab, este régimen presentó una incidencia relativamente baja de neutropenia grado 3-4 en ambas ramas (19% vs. 7%). No obstante, las infecciones respiratorias de grado ≥3 fueron más frecuentes en el grupo IsaKd (32% vs. 24%). Concluyen que IsaKd mejoró la SLP y la profundidad de la respuesta, independientemente de las líneas de tratamiento previas o refractariedad LEN o bortezomib.

Regímenes que contienen AcMo anti SLAMF7

Elotuzumab con pomalidomida y dexametasona

El ensayo de fase II ELOQUENT-3[44] incluyó 117

pacientes refractarios a lenalidomida que se randomizaron para recibir elotuzumab/Pd (EPd) vs Pd. La mayoría de los pacientes eran refractarios a LEN (90%) y bortezomib (78%). La ORR fue mejor con EPd (53% vs. 26%; OR, 3,25). La mediana de SLP fue de 10,3 meses con EPd vs. 4,7 meses con Pd (HR, 0,54; p = 0,008). No se alcanzó la mediana de SG en ambos grupos. Presentaron tasas similares de infecciones y otros eventos adversos. Este triplete es una opción posible también para pacientes refractarios a LEN e IP.

2) Tratamientos para pacientes con recaída tardía

En la evolución natural del MM, con cada recaída los tratamientos son menos efectivos y los pacientes con enfermedad refractaria a múltiples fármacos presentan un mal pronóstico[45]. Surge la necesidad de incorporar nuevas drogas. La mayoría de los tratamientos se administran de forma continua, por lo tanto los pacientes en la segunda o tercera recaída no sólo estarán expuestos sino que, también, tendrán una enfermedad refractaria a IP, IMiDs y AcMo. Estos pacientes se consideran triple o cuádruple refractarios y tienen una mediana de supervivencia cercana a 10 meses[45]. En una recaída posterior, los pacientes serán pentarrefractarios (refractarios AcMo, dos IP y dos IMiDs).

En las recaídas se prefieren tratamientos contra diferentes dianas o con diferentes mecanismos de acción. En el caso de pacientes no expuestos, una opción es incluir pomalidomida o carfilzomib, debido a la eficacia en pacientes refractarios tanto a lenalidomida como a bortezomib. En cambio, la combinación óptima después de la progresión con daratumumab no se conoce, porque la mayoría de los ensayos de fase III que incluyeron pomalidomida o carfilzomib, no incluyó pacientes refractarios a AcMo anti-CD38[23]. Una opción para los pacientes refractarios de triple clase es el uso de nuevos fármacos, como selinexor, melflufen, belantamab mafodotina (belamaf) o venetoclax. Estos agentes se han combinado en estudios de fase I/II con IP, IMiDs o AcMo.

Aunque las terapias combinadas pueden ser óptimas para lograr el control de la enfermedad, la eficacia potencial debe equilibrarse con el posible aumento de la toxicidad. Los eventos adversos pueden llevar a la interrupción del fármaco, lo que afecta negativamente a la eficacia, principalmente en pacientes ancianos, no aptos o frágiles. No debemos olvidar la presencia de comorbilidades, que pueden limitar la selección de fármacos adecuados (como por ejemplo enfermedad cardiovascular o pulmonar, neuropatía, trastornos gastrointestinales o insuficiencia renal).

• Nuevos fármacos

Selinexor

Selinexor es un inhibidor selectivo y oral de la exportación nuclear que bloquea reversiblemente a XPO-1, proteína que participa en el tráfico de proteínas núcleo-citoplasma y su bloqueo induce la apoptosis[46]. El ensayo de fase IIb STORM con selinexor/dexametasona incluyó a 122 pacientes tratados previamente con una mediana de 7 líneas de tratamiento previas[47]. Todos los pacientes eran refractarios a los IP, IMiDs y AcMo anti CD38, con 53% de pacientes de alto riesgo citogenético. Presentaron una ORR del 26% y una respuesta mínima o mejor en 39% de los pacientes. Si bien en toda la población la mediana de SLP fue de 3,7 meses y de SG fue de 8,6 meses, en los pacientes que alcanzaron al menos una respuesta mínima la SG fue de 15,6 meses. Estos resultados otorgaron la aprobación por la FDA de selinexor con dexametasona para pacientes que recibieron al menos 4 líneas. Además existen varios ensayos de fase III en combinaciones de tripletes basados en selinexor en pacientes con menos líneas terapéuticas previas. El estudio fase III BOSTON[34] es un ensayo aleatorizado de 402 pacientes con MMRR que recibieron al menos una terapia previa. Comparó selinexor/Vd (SVd) versus Vd. 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 ORR fue mayor en el grupo SVd (76.4% vs 62.3%; p = 0,0012). La mediana de SLP fue de 13,9 meses con SVd vs. 9,5 meses con Vd (HR 0,70; p = 0,0075).

Melflufen

Melfalán flufenamida (melflufen) es un agente alquilante conjugado con un péptido lipofílico, a través de las aminopeptidasas, se libera el melfalán y conduce a la acumulación del mismo con daño al ADN y apoptosis. El ensayo de fase II HORIZON[48], incluyó 154 pacientes que habían recibido una mediana de 5 (rango 2-12) líneas de tratamiento previas. El 71% eran MMRR de triple clase. La ORR fue del 28%, con una mediana de seguimiento de 15,3

meses, la mediana de SLP fue de 4,2 meses. Existen otros ensayos clínicos en curso con melflufen junto a otros fármacos.

Venetoclax

Es un inhibidor selectivo oral de BCL-2, una proteína antiapoptótica relacionada con la supervivencia de las células tumorales y la resistencia a los tratamientos. El estudio aleatorizado de fase 3 BELLINI, incluyó 291 pacientes con 1-3 líneas de tratamiento previas y fueron aleatorizados entre venetoclax/Vd y Vd más placebo[49]. Se presentaron 64 (33%) muertes en el grupo de venetoclax vs. 24 (25%) en el grupo control. La mediana de SLP fue de 23,2 meses en grupo con venetoclax vs. 11,4 meses (HR 0,60) y de SG de 33,5 meses con venetoclax vs. no alcanzada (HR 1,46). Sin embargo en el análisis de 35 pacientes con t(11;14) no se alcanzó la mediana de SLP con venetoclax vs. 9,5 meses con placebo (HR 0,11; p = 0,0040). Además las tasas de respuesta y enfermedad mínima residual negativa fueron mayores con venetoclax. Se aguardan los resultados de otras combinaciones. El venetoclax, por lo tanto, podría ser un tratamiento eficaz en pacientes con t(11;14).

• Inmunoterapia

Belantamab mafodotin

Es un fármaco conjugado, combinando un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el antígeno de maduración de células B (BCMA) con el monometil auristatin F (MMAF), un agente antimitótico que inhibe la división celular al bloquear la polimerización de la tubulina. El ensayo de fase II DREAMM-2[50] incluyó a 196 pacientes con MMRR que fueron randomizados para recibir dos dosis distintas: 2.5 mg/kg o 3.4 mg/kg de belantamab mafodotin cada tres semanas. La mediana de líneas de tratamiento previas fue de 7 (rango 3-21), donde la mayoría eran refractarios a IP, lenalidomida, pomalidomida y daratumumab. La ORR fue del 31% para la cohorte de 2,5 mg/kg y del 35% en la de 3,4 mg/kg. Luego de una mediana de 13 meses de seguimiento, la mediana de la SLP fue de 2,8 meses vs.3,9 meses, respectivamente y la mediana de SG fue de 13,7 meses vs. 13,8 meses respectivamente. La mediana de duración de respuesta fue de 11 meses y 6,2 meses respectivamente, siendo la dosis recomendada de belantamab de 2,5 mg/kg donde los EA ≥G3 más frecuentes fueron queratopatía (27%) y trombocitopenia (20%).

Anticuerpos biespecíficos

Los *"engagers"* de células T biespecíficos (BiTE) son anticuerpos que producen una unión inmune a través de dos dominios específicos dirigidos a una célula T y a una célula tumoral. En el MM los BiTE se dirigen contra BCMA y CD3. Luego de la unión, las células T se activan y pueden inducir la apoptosis de las células del MM.

Los anticuerpos biespecíficos de unión a BCMA en investigación son AMG-701, JNJ-7957 (teclistamab), REGN5458 y TNB-383B[51-53]. Los anticuerpos biespecíficos que se dirigen a otros antígenos del MM, como FcRH5 (BFCR4350A, cevostamab) y GPRC5D (JNJ-64407564, talquetamab), también presentaron resultados alentadores[52,54,55]. Las características comunes de los anticuerpos biespecíficos incluyen tasas de respuesta prometedoras, superando en ocasiones el 60% incluso en pacientes muy pretratados y con toxicidades manejables. Algunos de estos BiTE pueden administrarse como infusiones cortas cada 3 semanas o incluso administrarse en dosis por vía subcutánea, lo cual otorga ventajas con respecto a otros de su clase. Sus efectos adversos incluyen síndrome de liberación de citoquinas (SLC), infecciones y neuropatía. Será una opción muy útil en pacientes con enfermedad agresiva que requiera tratamiento que actúe de inmediato o en pacientes mayores.

Células CAR-T

La terapia con células CAR-T es una opción novedosa con respuestas profundas después de una única infusión. Consiste en células modificadas in vitro para activar antígenos de células MM, siendo uno de ellos BCMA. Esta terapia está aún en proceso de desarrollo, incluye a idecabtagene vicleucel[56] (aprobado por FDA en marzo de 2021) y varios productos en investigación, que tienen como punto en común lograr respuestas profundas en pacientes muy pretratados[57,58].

Dentro de los ensayos iniciales, el estudio de fase II KarMMa[59], con 140 pacientes con MMRR con más de tres líneas de tratamiento previas, demostró una ORR del 73,4%, tasa de respuesta completa (RC) del 33% y una SLP de 8,8 meses. El ensayo de fase Ib / II CARTITUDE de células T con CAR anti-BCMA JNJ-4528[60], incluyó 29 pacientes, tratados con una mediana de 5 líneas previas (rango, 3-18), la ORR fue 100%, RC 76%, MBRP del 21% y la SLP fue del

93%. En el ensayo de fase I LEGEND-2[61], con 57 pacientes con MMRR menos tratados previamente, con una mediana de 3 (rango 1-9) regímenes previos, el 78% de los pacientes alcanzaron una MBRP o mejor y la mediana de la duración de la respuesta fue de 27 meses, la SLP fue de 19,9 meses y la de SG fue de 36,1 meses.

Sin embargo aún no se ha producido una meseta a largo plazo en la supervivencia que sugiera una remisión duradera en las CAR-T contra BCMA. Algunos de sus desafíos son el período entre la recolección de células T y la infusión de células CAR-T necesario para su fabricación, lo cual es una limitación en los pacientes con enfermedad progresiva. Además del riesgo de las toxicidades relacionadas con la inflamación, como el SLC y el síndrome de neurotoxicidad. Ambos, si bien ocurren en menos de un 10% como grado 3-4, requieren un manejo intensivo, capacitación y soporte, lo que dificulta su implementación fuera de centros especializados. Para superar estos desafíos, se están desarrollando otras estrategias de investigación. Estos ensayos están estudiando estrategias inmunitarias para atacar varios epítopos en simultáneo, como por ejemplo, las células CAR-T biespecíficas o infusiones simultáneas de anticuerpos biespecíficos contra BCMA y GPRC5D[62]. Los ensayos aleatorizados KarMMa-3 y CARTITUDE-4 en curso, establecerán el rol de la terapia con células CAR-T frente a regímenes de tripletes u otras terapias novedosas no inmunes.

Conclusiones

El número de pacientes tratados con lenalidomida en primera línea o mantenimiento que progresen durante el tratamiento aumentará en los próximos años. Contamos con varios regímenes dirigidos a esta población de pacientes, donde los AcMo en combinación con IP o pomalidomida son la base del tratamiento. Sin embargo, el bajo número de pacientes en algunos de los ensayos, el corto seguimiento y la falta de comparaciones directas hacen que la elección de estos esquemas sea difícil sin poder conocer con certeza cuál es el rescate óptimo.

En los últimos años se han desarrollado numerosos fármacos con nuevos mecanismos de acción, contando con numerosas terapias de rescate. Es necesaria una evaluación de los factores que pueden influir en los resultados de los pacientes, como las terapias previas, la agresividad de la recaída, las comorbilidades y el acceso a los fármacos o al sistema de salud. Además, la disponibilidad y combinación de múltiples fármacos, si bien mejoran tanto las respuestas como la sobrevida, pueden producir una mayor toxicidad y requiere un manejo cuidadoso del paciente. La incorporación reciente de las terapias inmunes se presenta como una alternativa prometedora en los pacientes con MMRR, incluso en pacientes muy pretratados. Estas terapias se están evaluando en etapas cada vez más tempranas de la enfermedad, incluso en primera línea, lo cual nos podría acercar a una cura de la enfermedad en el futuro.

Agradecimientos:
Dorotea Fantl por la supervisión y Enrique Bassi por la asistencia en redacción.

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

Bibliografía

1. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E y col. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. Hemasphere. 2021;5- e528.
2. Website. Available: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple myeloma. V.1.2022. Accessed at www.nccn.org on August 27 2021.
3. Botta C, Ciliberto D, Rossi M y col. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. Blood Advances. 2017. pp. 455-66.
4. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J y col. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol. 2021;22: e105-e18.
5. Moreau P, Vincent Rajkumar S. Multiple myeloma—translation of trial results into reality. The Lancet. 2016. pp. 111-3.
6. Richardson PG, Weller E, Lonial S y col. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood. 2010. pp. 679-86.
7. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A y col. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. Blood. 2018. pp. 301-10.
8. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH y col. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2017. pp. 519-27.
9. Facon T, Kumar S, Plesner T y col. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med. 2019;380: 2104-15.
10. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT y col. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. Journal of Clinical Oncology. 2017. pp. 3279-89.
11. Kumar S, Paiva B, Anderson K y col. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016;17: e328-46.
12. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G y col. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine. 2012. pp. 1782-91.
13. Palumbo A, Cavallo F, Gay F y col. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. N Engl J Med. 2014;371: 895-905.
14. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA y col. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2015;372: 142-52.
15. Moreau P, Masszi T, Grzasko N y col. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016;374: 1621-34.
16. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A y col. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2015;373: 621-31.
17. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H y col. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016;375: 1319-31.
18. Kunacheewa C, Feng L, Manasanch EE y col. Outcomes of lenalidomide retreatment with novel triplet regimens in patients with multiple myeloma progressing on lenalidomide-based maintenance therapy. Br J Haematol. 2021;193: e23-6.
19. Duarte PJ, Schutz NP, Ochoa P y col. Real-world outcomes for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma patients with lenalidomide-dexamethasone combinations in a Latin American country. A retrospective cohort study from grupo argentino de mieloma múltiple. Expert Review of Hematology. 2021. pp. 315-22.
20. Kastritis E, Roussou M, Gavriatopoulou M y col. Impact of last lenalidomide dose, duration, and IMiD-free interval in patients with myeloma treated with pomalidomide/dexamethasone. Blood Adv. 2019;3: 4095-103.
21. Botta C, Martino EA, Conticello C y col. Treatment of Lenalidomide Exposed or Refractory Multiple Myeloma: Network Meta-Analysis of Lenalidomide-Sparing Regimens. Front Oncol. 2021;11: 643490.
22. Nooka AK, Kastritis E, Dimopoulos MA, Lonial S. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. Blood. 2015;125: 3085-99.
23. Legarda MA, Cejalvo MJ, de la Rubia J. Recent Advances in the Treatment of Patients with Multiple Myeloma. Cancers . 2020;12: 3576.
24. Sun Z, Zheng F, Wu S y col. Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. Crit Rev Oncol Hematol. 2017;113: 249-55.
25. Cook G, John Ashcroft A, Cairns DA y col. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse (Intensive)): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Haematology. 2016. pp. e340-51.
26. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20: 781-94.
27. Dimopoulos M, Weisel K, Moreau P, Anderson LD, White D, San-Miguel J, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): outcomes by prior treatment at first relapse. Leukemia. 2021. pp. 1722-31.
28. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. The Lancet Oncology. 2016. pp. 27-38.
29. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng W-J, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2017. pp. 1327-37.
30. Yong K, Hinsley S, Auner HW, Sherratt D, De Tute RM, Brown S, et al. Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone (KCD) Versus Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone (VCD) for Treatment of First Relapse or Primary Refractory Multiple Myeloma (MM): First Final Analysis of the Phase 2 Muk Five Study. Blood. 2017;130: 835-35.
31. Brown S, Hinsley S, Ballesteros M y col. The MUK five protocol: a phase II randomised, controlled, parallel group, multi-centre trial of carfilzomib, cyclophosphamide and dexamethasone (CCD) vs. cyclophosphamide, bortezomib (Velcade) and dexamethasone (CVD) for first relapse and primary refractory multiple myeloma. BMC Hematol. 2016;16: 14.
32. Mateos M-V, Ocio EM, Balari AS y col. Randomized Phase 2 Study of Weekly Carfilzomib 70 Mg/m2 and Dexamethasone Plus/Minus Cyclophosphamide in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients (GEM-KyCyDex). Blood. 2020. pp. 8-9.

33. Sonneveld P, Zweegman S, Cavo M y col. Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone (KPd) in Patients with Multiple Myeloma Refractory to Bortezomib and Lenalidomide. the EMN011 Trial. Blood. 2018;132: 801-801.

34. 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: 1563-73.

35. Mateos M-V, Nahi H, Legiec W y col.. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2020;7: e370-80.

36. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K y col. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine. 2016. pp. 754-66.

37. Mateos M-V, Sonneveld P, Hungria V y col. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020;20: 509-18.

38. Dimopoulos M, Quach H, Mateos M-V y col. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet. 2020;396: 186-97.

39. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW y col. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. Blood. 2017;130: 974-81.

40. Siegel DS, Schiller GJ, Samaras C y col. Pomalidomide, dexamethasone, and daratumumab in relapsed refractory multiple myeloma after lenalidomide treatment. Leukemia. 2020;34: 3286-97.

41. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M y col. Apollo: Phase 3 Randomized Study of Subcutaneous Daratumumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone (D-Pd) Versus Pomalidomide and Dexamethasone (Pd) Alone in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Blood. 2020. pp. 5-6.

42. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV y col. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019;394: 2096-07.

43. Moreau P, Dimopoulos M-A, Mikhael J y col. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet. 2021;397: 2361-71.

44. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S y col. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2018;379: 1811-22.

45. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A y col. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. Leukemia. 2019;33: 2266-75.

46. Seehaus CM. Selinexor un inhibidor de XPO1. Rev Ordem Med. 2021;25: 56-61.

47. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M y col. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. New England Journal of Medicine. 2019. pp. 727-38.

48. Mateos M-V, Oriol A, Larocca A y col. Clinical Activity of Melflufen in Patients with Triple-Class Refractory Multiple Myeloma and Poor-Risk Features in an Updated Analysis of HORIZON (OP-106), a Phase 2 Study in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Refractory to Pomalidomide and/or Daratumumab. Blood. 2019. pp. 1883-83.

49. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M y col. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21: 1630-42.

50. Lonial S, Lee HC, Badros A y col. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020;21: 207-21.

51. Shah N, Chari A, Scott E y col. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. Leukemia. 2020;34: 985-1005.

52. Caraccio C, Krishna S, Phillips DJ, Schürch CM. Bispecific Antibodies for Multiple Myeloma: A Review of Targets, Drugs, Clinical Trials, and Future Directions. Front Immunol. 2020;11: 501.

53. Rodriguez C, D'Souza A, Shah N y col. Initial Results of a Phase I Study of TNB-383B, a BCMA x CD3 Bispecific T-Cell Redirecting Antibody, in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Blood. 2020. pp. 43-4.

54. Chari A, Berdeja JG, Oriol A y col. A Phase 1, First-in-Human Study of Talquetamab, a G Protein-Coupled Receptor Family C Group 5 Member D (GPRC5D) x CD3 Bispecific Antibody, in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Blood. 2020. pp. 40-1.

55. Cohen A. Initial Clinical Activity and Safety of BFCR4350A, a FcRH5/CD3 T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. 62nd ASH Annual Meeting and Exposition. ASH; 2020.

56. Raje N, Berdeja J, Lin Y y col. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2019;380: 1726-37.

57. Lin Y, Raje NS, Berdeja JG y col, et al. Idecabtagene Vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-Directed CAR T Cell Therapy, in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Updated Results from Phase 1 CRB-401 Study. Blood. 2020. pp. 26-7.

58. Jr LDA, Anderson LD, Jr, Munshi NC y col. Idecabtagene vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-directed CAR T cell therapy, in relapsed and refractory multiple myeloma: Updated KarMMa results. Journal of Clinical Oncology. 2021. pp. 8016-16.

59. Munshi NC, Anderson LD, Jr, Shah N y col. Idecabtagene vicleucel (ide-cel; bb2121), a BCMA-targeted CAR T-cell therapy, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM): Initial KarMMa results. Journal of Clinical Oncology. 2020. pp. 8503-03.

60. Madduri D, Usmani SZ, Jagannath S, Singh I, Zudaire E, Yeh T-M, et al. Results from CARTITUDE-1: A Phase 1b/2 Study of JNJ-4528, a CAR-T Cell Therapy Directed Against B-Cell Maturation Antigen (BCMA), in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (R/R MM). Blood. 2019. pp. 577-77.

61. Wang B-Y, Zhao W-H, Liu J y col. Long-Term Follow-up of a Phase 1, First-in-Human Open-Label Study of LCAR-B38M, a Structurally Differentiated Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T) Cell Therapy Targeting B-Cell Maturation Antigen (BCMA), in Patients (pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Blood. 2019. pp. 579-79.

62. Mikkilineni L, Kochenderfer JN. CAR T cell therapies for patients with multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol. 2021;18: 71-84.

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.

Prevención de enfermedad de injerto contra huésped (EICH): dilemas en la selección

Prophylaxis of graft-versus-host disease: the conundrum of choice

Couriel, Daniel R.

Huntsman Cancer Institute, University of Utah. Salt Lake City, Utah.

daniel.couriel@hci.utah.edu

TRASPLANTE. PROFILAXIS DE EICH: SITUACIONES PROBLEMÁTICAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 64-68
Octubre 2021

Palabras claves: enfermedad de injerto contra huésped, ciclofosfamida, trasplante de células hematopoyéticas.

Keywords: GVHD, hematopoietic stem cell transplantation, cyclophosphamide.

Introducción

La EICH, tanto en su forma aguda como crónica, sigue siendo uno de los factores más limitantes del trasplante alogénico. La fisiopatología es compleja y basada fundamentalmente en modelos murinos, que presentan diferencias biológicas con la enfermedad humana[1]. Éste es un factor clave en nuestra ineficacia relativa para prevenir la EICH aguda y crónica, que continúan teniendo una incidencia aproximada de 25-50%, dependiendo del tipo de trasplante y factores de riesgo[2].

Afortunadamente, en los últimos años las opciones para prevenir EICH aguda se han expandido, y con ello también la complejidad en la selección de la estrategia preventiva. En el presente artículo intentaré resumir los dilemas prácticos más comunes en la selección de agentes para la prevención de EICH aguda.

Profilaxis estándar

La combinación de inhibidores de calcineurina (ICN) con metotrexate se sigue considerando profilaxis estándar en trasplante alogénico. En la década del 90 dos estudios randomizados demostraron superioridad de la combinación de tacrolimus/metotrexate (TAC/MTX), comparado con ciclosporina (CsA/MTX) en la prevención de EICH aguda grado II-IV y también EICH crónica extensa en trasplante alogénico compatible relacionado y no relacionado[3]. Los estudios no mostraron diferencias en la sobrevida.

La dosis de MTX (dosis estándar versus minidosis a 5 mg/m2 en días +1, 3, 6 y 11) siguen siendo un punto controversial. Un estudio del MD Anderson Cancer Center de la década de los 90, demostró similar eficacia del régimen de minidosis en pacientes con trastornos hematológicos malignos y trasplantes de

donante no relacionado compatible (DNRC)[4]. Se necesitarán estudios randomizados comparando ambos esquemas de dosis para clarificar el papel de la minidosis.

En cuanto a la combinación de ICN con MTX con micofenolato mofetil (MMF) versus MTX, un estudio randomizado fase II demostró superioridad de la combinación con metotrexate, particularmente en trasplante de DNRC[5]. Un análisis retrospectivo del CIBMTR que comparó combinaciones de inhibidores de calcineurina con MTX o MMF, en el contexto de acondicionamiento de intensidad reducida (IR), apoyan estas conclusiones[6]. En este estudio, los trasplantes de DNRC tuvieron resultados inferiores en la prevención de EICH aguda con CsA/MMF comparado con CsA/MTX, TAC/MTX y TAC/MMF. La sobrevida e incidencia de EICH crónica fueron similares. Tampoco se encontraron diferencias entre MMF y MTX en trasplantes de donante relacionado (DRC). Otro análisis retrospectivo del CIBMTR analizó la comparación de MMF versus MTX en combinación con ICN en trasplantes mieloablativos (MA). En este contexto la combinación de CsA/MMF también demostró una incidencia de EICH aguda y mortalidad relacionada al trasplante significativamente más alta para CsA/MMF en comparación con TAC/MTX[7].

La profilaxis basada en ICN continúa siendo estándar en trasplantes compatibles, aunque la introducción de nuevas modalidades, como la ciclofosfamida post trasplante (CPT), podrían introducir modificaciones en los próximos años. Metotrexate en combinación con una base de ICN parece tener resultados superiores a combinaciones que incluyen MMF, tanto en trasplante de IR como MA.

Globulina antitimocítica: ¿cuál, cuándo y cuánto?

La globulina antitimocítica (GAT) es inmunoglobulina policlonal obtenida del suero de caballo o conejo previamente inmunizados con timocitos humanos u otras líneas de linfocitos T. La GAT se considera como una forma de depleción de células T *in vivo*, y se ha utilizado con resultados variables en la prevención de EICH aguda y crónica. Los resultados de algunos de los estudios controlados y randomizados se resumen en la Tabla 1.

En general, la comparación entre estudios se dificulta por la heterogeneidad de tipos de GAT, dosis, regímenes de acondicionamiento, tipo de donante, fuente de células progenitoras y los objetivos finales medidos en cada estudio. Se ve consistentemente a través de todos los estudios que existe una disminución de EICH crónica. Los efectos sobre la EICH aguda no son tan consistentes, y 2 estudios demostraron una reducción de EICH aguda grado III-IV en trasplantes de DNRC con GAT de conejo (timoglobulina)[8,9] y con globulina anti-linfocito T humano (GALT)[10]. En el trabajo que utilizó timoglobulina,[9] se demostró un aumento de infecciones a dosis mayores, y esto explicaba la falta de diferencia en sobrevida. En el que utilizó GALT[10], tampoco se observaron ventajas en sobrevida. Más recientemente, Soiffer demostró ventaja en sobrevida libre de EICH crónica moderada a severa con la utilización de GALT en trasplantes de DNRC. Interesantemente, también existió una reducción en EICH aguda grado II-IV, pero no severa (grado III-IV); sin embargo, la sobrevida libre de progresión y sobrevida global fueron comparativamente menores en pacientes que recibieron GALT. La disminución en sobrevida se encontró asociada significativamente con el recuento absoluto de linfocitos[11]. Por otra parte, el estudio randomizado de Walker encontró un aumento de la sobrevida general asociado a la administración de timoglobulina en pacientes con DNRC y DNRNC que habían recibido regímenes de acondicionamiento mieloablativos y no mieloablativos. Adicionalmente, en este mismo estudio se encontraron efectos positivos de la timoglobulina en disminución de EICH crónica, disminución del uso de inmunosupresión, de síntomas depresivos y de carga sintomática medida con la escala de Lee[12]. Finalmente, en trasplante de DRC hay un estudio randomizado realizado en China con timoglobulina que mostró disminución de EICH aguda grado II-IV y EICH crónica, sin efectos sobre la tasa de recaída y con prolongación de la sobrevida libre de EICH y recaída[13]. En resumen, la GAT en distintas formulaciones y dosis tiene un efecto positivo sobre la incidencia de EICH crónica, con resultados menos consistentes en EICH aguda, en particular de grado III-IV. El impacto en la sobrevida también es menos consistente y en instancias contradictorio. La dosis de GAT puede influenciar la incidencia de infecciones, lo que a su vez puede impactar negativamente la sobrevida[8,14]. La administración de GAT personalizada, ajustando la dosis en base a parámetros como el peso y el recuento absoluto de linfocitos, podría

ser una de las maneras de mejorar el efecto terapéutico[15].

En consecuencia, sigue habiendo gran controversia en cuanto al uso de GAT después del trasplante alogénico, particularmente alrededor del producto específico, la dosis y la intensidad del régimen de acondicionamiento utilizado. Un panel de expertos en Europa ATG/ATLG recomienda la utilización de timoglobulina o GALT como parte de acondicionamiento mieloablativo en trasplantes de DNRC y DNRNC, para la prevención de EICH aguda y crónica. En regímenes de IR o no mieloablativos, recomendaron tomar decisiones teniendo en cuenta la posibilidad de un aumento de recaídas[16].

¿Ciclofosfamida post trasplante (CPT) para todos?

Históricamente, el trasplante a través de las barreras impuestas por histocompatibilidad ha sido dificultado por una alta incidencia de falla de injerto y EICH. La introducción de CPT en el contexto de trasplante haploidéntico introdujo un cambio crucial en la práctica del trasplante alogénico. Los primeros estudios se llevaron a cabo en Johns Hopkins, en donde se realizó el trasplante de médula ósea haploidéntica, con administración de acondicionamiento de IR, y profilaxis de EICH que incluyó TAC, MMF, y CPT a una dosis de 50 mg/kg en los días +3 y +4. La incidencia de EICH aguda fue 34% en G II-IV, 6% en G III-IV, con una incidencia de EICH crónica de 5%. Engrafment del 87% y la recaída del 50%[19]. Desde entonces estos hallazgos fueron confirmados por otros investigadores en diferentes centros, incluyendo experiencia en el contexto de regímenes mieloablativos con resultados similares[19-21]. En un metanalisis reciente, se comparó Celulas progenitoras periféricas(CPP) y médula ósea (MO), el grupo que recibió CPP tuvo menor incidencia de recaída, a expensas de mayor EICH aguda y crónica,

Tabla 1

	N ATG / sin ATG		**Acondicionamiento/ Origen celular**	**Objetivo final primario**	**EICH aguda**	**EICH crónica**	**Recaída**	**Sobrevida**
Bacigalupo[8,9] 2001/2006	56/53	DNRC	MO/MA	EICH aguda severa	↓G III/IV	↓	=	=
Kroger[17] 2016	83/72	DRC	CPP/MA	EICH crónica	=**	↓***	=	=
Soiffer[11] 2017	128/132	DNRC	CPP and MO/ MA	SL de EICH crónica moderada a severa	↓Only G II-IV	↓	=	↓ SLP/S
Finke[10] 2009/2017	103/98	DNRC	CPP and MO/ MA	EICH aguda severa	↓	↓	=	=
Bonifazi[18] 2019	83/72*	DRC	CPP/MA	EICH crónica 2 años	?	↓	=	=
Walker[12] 2020	101/102	DNRC DNRNC	CPP and MO/ MA/IR	SL de IS por 12 meses	?	↓	=	↑ S
Chang[13] 2020	148/145	DRC	CPP and MO/ MA	EICH aguda GII-IV	↓ Solo G II-IV	↓	=	= (↑SL de EICH y recaída)

*seguimiento del estudio de Kroger et al.

**Sin diferencia significativa.

***Flechas hacia arriba o abajo indican diferencias significativas de GAT versus sin GAT

Abreviaturas: Comp.: compatibilidad, DRC: donante relacionado compatible, DNRC: donante no relacionado compatible, DNRNC: donante no relacionado no compatible, CPP: células progenitoras periféricas, MO: médula ósea, MA: mieloablativo, IR: intensidad reducida, SL: sobrevida libre, SLP: sobrevida libre de progresión, S: sobrevida general

lo que se tradujo en una sobrevida general similar en los dos grupos comparados[22]. Otro análisis comparativo encontró resultados similares, con un patrón de mayor EICH en trasplante de CPP, pero sin diferencias en sobrevida entre CPP y MO[23].

El éxito de la CPT en trasplante haploidéntico motivó su aplicación en trasplante de donante compatible. En un estudio randomizado fase II, el estudio 1203 del grupo BMT CTN *(Blood and Marrow Transplantation Clinical Trials Network)* comparó 3 regímenes diferentes de profilaxis de EICH aguda, (CPT/TAC/MMF, TAC/MMF/bortezomib y TAC, MMF, maraviroc) en pacientes trasplantados con DNRC, CPP y regímenes de acondicionamiento de IR. El grupo asignado a CPT tuvo resultados superiores en cuanto a EICH aguda GIII-IV (2%), EICH crónica requiriendo inmunosupresión y EICH crónica que requería esteroides. La sobrevida libre de EICH y recaída también favoreció el grupo que recibió CTP[24]. Los resultados de la aplicación de CPT a trasplantes de DRC han sido similares a aquéllos de DNRC[25,26]. Actualmente se está realizando un estudio randomizado, controlado de fase 3 en pacientes con DRC o DNRC, que compara CPT/TAC/MMF con TAC/MTX, en trasplantes de CPP con acondicionamiento de IR (BMT CTN 1703).

El rol de CPT en comparación con trasplante de DNRC fue explorado recientemente en un análisis del CIBMTR[27]. El estudio comparó trasplantes predominantemente de CPP, categorizándolos según acondicionamiento en IR y MA. En el grupo que recibió acondicionamiento de IR, la falla de injerto, EICH aguda GII-IV y III-IV, EICH crónica y mortalidad no relacionada con recaída favorecieron significativamente a los trasplantes de DNRC. Consecuentemente, la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global fueron también superiores en trasplantes de DNRC. En el grupo MA, el trasplante de DNRC también mostró reducciones significativas en EICH aguda GIII-IV y EICH crónica; estas diferencias no se tradujeron en diferencias en mortalidad o sobrevida. Interesantemente, la comparación de trasplantes de DNRC que recibieron CPT con controles históricos que utilizaron inhibidores de calcineurina y MTX, demostró un 20-25% de reducción de la incidencia de EICH crónica en el grupo que recibió CPT[27]. Nagler encontró resultados contradictorios en un estudio que comparó trasplante de MO haploidéntica con trasplante de CPP de DNRC. El grupo haploidéntico mostró una incidencia significativamente menor de EICH aguda GII-IV y de EICH crónica. Estas diferencias no impactaron la sobrevida o mortalidad no relacionada con el trasplante[28].

En resumen, la introducción de CPT abrió un nuevo capítulo en la práctica del trasplante, permitiendo la utilización de donantes haploidénticos con una incidencia baja de EICH. A pesar de que se sigue estudiando el impacto de la utilización de CPT en distintos tipos de trasplante y diferentes fuentes de células hematopoyéticas, los resultados revisados sugieren que CPT es también una elección razonable en trasplante de donante compatible. Quedan por definir los escenarios específicos, incluyendo regímenes de acondicionamiento, enfermedad de base, fuente de células progenitoras y otros factores que pudieran tener impacto sobre la eficacia de CPT en estos grupos de pacientes. Se continúa también investigando los mecanismos exactos que subyacen tras las ventajas de la profilaxis con CPT y que probablemente van a influir nuestras decisiones clínicas.

Agradecimientos: a Gonzalo Bentolila por sus contribuciones en la edición del manuscrito.

Conflictos de interés: El autor declara haber recibido honorarios de parte de Seattle Genetics, Inc y Mallinckrodt, Inc por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Hess NJ, Brown ME, Capitini CM. GVHD Pathogenesis, Prevention and Treatment: Lessons From Humanized Mouse Transplant Models. Front Immunol. 2021;12:723544.
2. Lazaryan A, Weisdorf DJ, DeFor T et al. Risk Factors for Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation with Umbilical Cord Blood and Matched Sibling Donors. Biol Blood Marrow Transplant. Jan 2016;22(1):134-40.
3. Fortune K, Couriel D. Tacrolimus in hematopoietic stem cell transplantation. Expert Opin Drug Metab Toxicol. Jul 2009;5(7):835-41.
4. Przepiorka D, Ippoliti C, Khouri I et al. Tacrolimus and minidose methotrexate for prevention of acute graft-versus-host disease after matched unrelated donor marrow transplantation. Blood. Dec 1 1996;88(11):4383-9.
5. Perkins J, Field T, Kim J et al. A randomized phase II trial comparing tacrolimus and mycophenolate mofetil to tacrolimus and methotrexate for acute graft-versus-host disease prophylaxis. Biol Blood Marrow Transplant. Jul 2010;16(7):937-47.
6. Chhabra S, Liu Y, Hemmer MT et al. Comparative Analysis of Calcineurin Inhibitor-Based Methotrexate and Mycophenolate Mofetil-Containing Regimens for Prevention of Graft-versus-Host Disease

after Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. Jan 2019;25(1):73-85.

7. Hamilton BK, Liu Y, Hemmer MT et al. Inferior Outcomes with Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil after Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. Sep 2019;25(9):1744-1755.
8. Bacigalupo A, Lamparelli T, Barisione G et al. Thymoglobulin Prevents Chronic Graft-versus-Host Disease, Chronic Lung Dysfunction, and Late Transplant-Related Mortality: Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial in Patients Undergoing Unrelated Donor Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2006;12(5):560-565.
9. Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). Blood. Nov 15 2001;98(10):2942-7.
10. Finke J, Schmoor C, Bethge WA et al. Long-term outcomes after standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-human-T-lymphocyte immunoglobulin in haemopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: final results of a randomised controlled trial. Lancet Haematol. Jun 2017;4(6):e293-e301.
11. Soiffer RJ, Kim HT, McGuirk J et al. Prospective, Randomized, Double-Blind, Phase III Clinical Trial of Anti-T-Lymphocyte Globulin to Assess Impact on Chronic Graft-Versus-Host Disease-Free Survival in Patients Undergoing HLA-Matched Unrelated Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation. J Clin Oncol. Dec 20 2017;35(36):4003-4011.
12. Walker I, Panzarella T, Couban S et al. Addition of anti-thymocyte globulin to standard graft-versus-host disease prophylaxis versus standard treatment alone in patients with haematological malignancies undergoing transplantation from unrelated donors: final analysis of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Haematol. Feb 2020;7(2):e100-e111.
13. Chang Y-J, Wu D-P, Lai Y-R et al. Antithymocyte Globulin for Matched Sibling Donor Transplantation in Patients With Hematologic Malignancies: A Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Study. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(29):3367-3376.
14. Podgorny PJ, Ugarte-Torres A, Liu Y, Williamson TS, Russell JA, Storek J. High rabbit-antihuman thymocyte globulin levels are associated with low likelihood of graft-vs-host disease and high likelihood of posttransplant lymphoproliferative disorder. Biol Blood Marrow Transplant. Jul 2010;16(7):915-26.
15. Admiraal R, Boelens JJ. Anti-thymocyte globulin for GVHD: one dose does not fit all. Lancet Haematol. Jul 2020;7(7):e505.
16. Bonifazi F, Rubio MT, Bacigalupo A et al. Rabbit ATG/ATLG in preventing graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: consensus-based recommendations by an international expert panel. Bone Marrow Transplant. Jun 2020;55(6):1093-1102.
17. Kröger N, Solano C, Wolschke C et al. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. N Engl J Med. Jan 7 2016;374(1):43-53.
18. Bonifazi F, Solano C, Wolschke C et al. Acute GVHD prophylaxis plus ATLG after myeloablative allogeneic haemopoietic peripheral blood stem-cell transplantation from HLA-identical siblings in patients with acute myeloid leukaemia in remission: final results of quality of life and long-term outcome analysis of a phase 3 randomised study. Lancet Haematol. Feb 2019;6(2):e89-e99.
19. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant. Jun 2008;14(6):641-50.
20. Raiola AM, Dominietto A, di Grazia C et al. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts. Biol Blood Marrow Transplant. Oct 2014;20(10):1573-9.
21. Symons HJ, Zahurak M, Cao Y et al. Myeloablative haploidentical BMT with posttransplant cyclophosphamide for hematologic malignancies in children and adults. Blood Adv. Aug 25 2020;4(16):3913-3925.
22. Arcuri LJ, Hamerschlak N, Rocha V, Bonfim C, Kerbauy MN. Outcomes after Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Myeloablative with Reduced-Intensity Conditioning Regimens and Bone Marrow with Peripheral Blood Stem Cell Grafts. Transplant Cell Ther. Sep 2021;27(9):782.e1-782.e7.
23. Bashey A, Zhang MJ, McCurdy SR et al. Mobilized Peripheral Blood Stem Cells Versus Unstimulated Bone Marrow As a Graft Source for T-Cell-Replete Haploidentical Donor Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide. J Clin Oncol. Sep 10 2017;35(26):3002-3009.
24. Bolaños-Meade J, Reshef R, Fraser R et al. Three prophylaxis regimens (tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide; tacrolimus, methotrexate, and bortezomib; or tacrolimus, methotrexate, and maraviroc) versus tacrolimus and methotrexate for prevention of graft-versus-host disease with haemopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning: a randomised phase 2 trial with a non-randomised contemporaneous control group (BMT CTN 1203). Lancet Haematol. Mar 2019;6(3):e132-e143.
25. Sanz J, Galimard J-E, Labopin M et al. Post-transplant cyclophosphamide after matched sibling, unrelated and haploidentical donor transplants in patients with acute myeloid leukemia: a comparative study of the ALWP EBMT. Journal of Hematology & Oncology. 2020/05/06 2020;13(1):46.
26. Kanakry CG, Tsai HL, Bolanos-Meade J et al. Single-agent GVHD prophylaxis with posttransplantation cyclophosphamide after myeloablative, HLA-matched BMT for AML, ALL, and MDS. Blood. Dec 11 2014;124(25):3817-27.
27. Gooptu M, Romee R, St Martin A et al. HLA-haploidentical vs matched unrelated donor transplants with posttransplant cyclophosphamide-based prophylaxis. Blood. Jul 22 2021;138(3):273-282.
28. Nagler A, Labopin M, Dholaria B et al. Comparison of Haploidentical Bone Marrow versus Matched Unrelated Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Posttransplant Cyclophosphamide in Patients with Acute Leukemia. Clin Cancer Res. Feb 1 2021;27(3):843-851.

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.

Inflamación y enfermedad de Gaucher

Inflammation and Gaucher disease

Fernández Escobar, Nicolás

Servicio de Hematología. Hospital Ricardo Gutiérrez. CABA

nicnandez@yahoo.com.ar

ENFERMEDAD DE GAUCHER

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 69-82
Octubre 2021

Palabras claves: enfermedad de Gaucher, inflamación, citoquinas.

Keywords: Gaucher disease, inflammation, cytokines.

Introducción a la enfermedad de Gaucher

La enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad de almacenamiento lisosomal causada por una mutación en el gen GBA (localizado en 1q21) que codifica la enzima glucocerebrosidasa (GCasa), también llamada beta-glucosidasa. La prevalencia de la EG es de 1/40.000 a 1/60.000 personas, salvo en la población de judíos ashkenazis, en quienes es cien veces mayor. La frecuencia de portadores (heterocigotas) es de 1/14 en personas con ancestros judíos ashkenazis y de 1/500 en la población general[1].

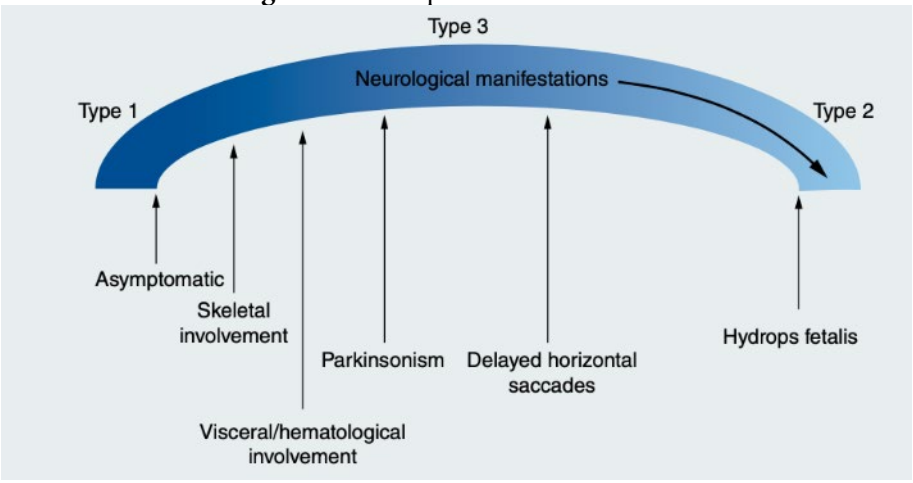
Perspectiva histórica

La EG fue la primera enfermedad de depósito lisosomal descubierta hace aproximadamente 130 años por Philippe Ernest Gaucher[2]. Posteriormente, a principios del siglo XX, se reconocieron las variantes de la enfermedad que incluían las manifestaciones del sistema nervioso central (SNC). Aghion identificó la glucosilceramida como el lípido acumulado[3] y en 1965 el grupo de Roscoe Brady descubrió el defecto enzimático de la GCasa como enzima catabólica en la vía de los glucoesfingolípidos (GSL)[4]. Este descubrimiento abrió la puerta al campo de las glucoesfingolipidosis.

Durante los últimos 30 años se han descripto en numerosas publicaciones el impacto de la EG en la histología de todos los parénquimas viscerales y también del SNC, con un enfoque principalmente centrado en la acumulación de GLS en los macrófagos. Así, el macrófago se convirtió inicialmente en el foco de las descripciones anatomo-patológicas y en el centro de los enfoques terapéuticos de la enfermedad. Se describieron, con el tiempo, una gran heterogeneidad en los diversos fenotipos observados en la EG, lo que ha llevado a dejar atrás la clasificación estricta de 3 fenotipos posibles, siendo reemplazada por una nueva y más lógica que se basa en el concepto de un "continuum" de fenotipos de la enfermedad que incluyen las variantes del SNC (tipos 2 y 3) y se extiende hacia el continuum de las denominadas variantes no neuronopáticas (previamente llamada de tipo 1) (Figura 1).

A principios de la década de 1980[4,5], el ADN de la glucocerebrosidasa fue secuenciado por Sorge y col. y Tsuji y col. Este avance fue seguido por la identificación de muchas mutaciones patogénicas (> 400 a la fecha) y las relaciones de algunas de estas mutaciones con el pseudogen. Uno de los grupos que más han investigado la organización completa de los loci

Figura 1. Fenotipo continuo en la EG



GBA1, del pseudogen *(ψGBA1)* y las estructuras genéticas circundantes es el grupo del Ellen Sidransky del NIH[6]. Este conocimiento nos ha permitido la identificación de eventos de conversión de genes entre el *GBA1* y *ψGBA1* que determinan finalmente la patogénesis de la enfermedad. Con esta información se ha intentado muchas veces realizar correlaciones genotipo/fenotipo que siguen siendo imperfectas, debido en parte, a la fenotipificación inadecuada de nuestros pacientes.

Hoy buscamos seguir progresando en la comprensión de la fisiopatología de la EG, lo que requiere una evaluación objetiva más detallada de los fenotipos a nivel clínico y, más importante aún, a nivel bioquímico y celular. Estos datos cuantificables forman la base para evaluar el impacto de los factores epigenéticos o ambientales (retraso diagnóstico, retraso terapéutico, bajas dosis de terapia de reemplazo enzimático, baja adherencia al tratamiento, etc.) y los factores genéticos (mutaciones predisponentes propias de nuestra región) en la expresión de los fenotipos[7].

Sin un análisis riguroso de los fenotipos, esto será muy difícil, si no imposible. Conocer en profundidad el fenotipo de nuestro paciente, la fisiopatología de la afectación de sus parénquimas, la relación causal entre el depósito de GLS y sus síntomas/signos y, finalmente, los biomarcadores que se asocian con estos cambios es la base para determinar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Actualmente, la definición de gravedad en EG es imprecisa y al día de hoy se clasifican nuestros pacientes principalmente en función de nuestra incapacidad para tratar o revertir el proceso de la enfermedad, más que en el proceso biológico subyacente. El sistema de estadificación de gravedad debería basarse en la afectación de los órganos y sus tasas de progresión. Esto requiere una cuantificación más precisa de las tasas de progresión de cada órgano, incluido el SNC.

Algunas preguntas pertinentes que creo nos podemos hacer hoy los apasionados por la EG son: ¿es similar o no la fisiopatología de cada parénquima afectado? Por ejemplo, en las vísceras, se ha pensado históricamente que la EG era principalmente una enfermedad fagocítica en la que las células senescentes eran fagocitadas por macrófagos y los lípidos se degradaban, a excepción de la glucosilceramida, que se acumulaba. Éste no parece ser el caso en el SNC, por otro lado, donde el proceso primario incluye principalmente la muerte neuronal. ¿Podríamos entonces decir que existen diferencias fisiopatológicas entre la afectación de los pulmones, el hígado, el hueso y/o el bazo? ¿Son diferentes los grupos celulares involucrados? ¿Las citoquinas secretadas en más o en menos en cada parénquima?

A nivel molecular necesitamos todavía realizar un trabajo enorme para comprender la enfermedad en órganos específicos y por qué están involucrados diferentes tipos de células particulares en ellos. La participación y la relación de los diferentes tipos celulares que comprenden el sistema monocítico macrofágico (SMM) así como de células ajenas a este sistema en diversos tejidos resulta esencial para entender la fisiopatología de cada parénquima afectado en la EG. Creo que apenas estamos comenzando a abordar este tema en modelos de ratones que simulan la EG. Por ejemplo, todavía hoy no hay delimitación clara en el accionar de los macrófagos, las células dendríticas, los monocitos, la naturaleza de

los macrófagos, los linfocitos T, B y NK y otros tipos de células inflamatorias. Tampoco en el hueso se comprenden las relaciones de desequilibrio entre los osteoclastos y los osteoblastos, ni los eventos moleculares que controlan estas interacciones. Desgraciadamente, los modelos de ratón para estudiar estos eventos aún no son adecuados[8,9].

Lo que sí sabemos es que conocer la fisiopatología de la EG y de los distintos tipos celulares involucrados seguro nos permite abordar el desarrollo de terapias complementarias que mejoren la eficacia de las enzimas actuales u otros tipos de terapias.

Fisiología y fisiopatología

La GCasa es una proteína miembro de la familia de las hidrolasas. Consta de 497 aminoácidos y tiene un peso molecular de aproximadamente 60 kDa. La GCasa deriva de un precursor de 516 o 536 residuos con una secuencia no traducida que se elimina durante la transición a través de la membrana del retículo endoplásmico (RE). La GCasa es una enzima que se encuentra asociada a la membrana de los lisosomas, donde hidroliza el enlace β-glucosil de la glucosilceramida (GlcCer)[10,11] (Figura 2).

Actualmente hay más de 400 mutaciones distintas de la GCasa que causan la EG. Sin embargo, se sabe poco acerca de las consecuencias estructurales de estas mutaciones, sus efectos sobre la actividad de la GCasa y su influencia en el direccionamiento de la proteína mutante al lisosoma. En general, la disminución de la actividad GCasa observada puede atribuirse a dos fenómenos principalmente:

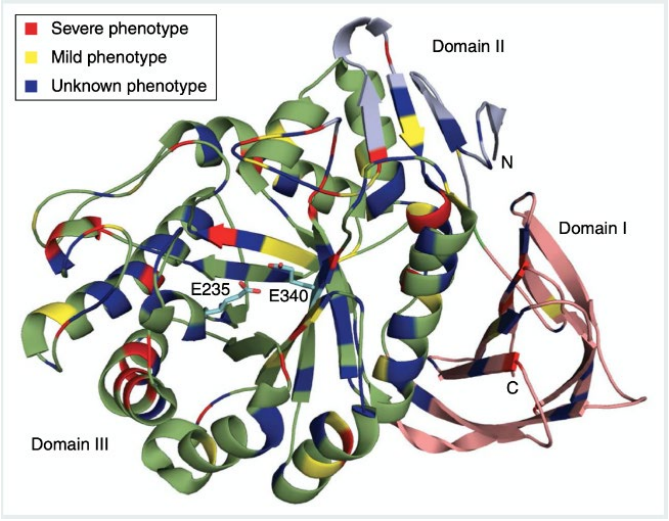
• Una actividad catalítica reducida de la enzima mutante. En este caso, la mutación afecta el recambio *("turnover")*, la afinidad del sustrato y/o la unión del activador.

• Una concentración lisosomal reducida de la enzima. En este caso, las mutaciones comprometen el plegamiento correcto de la GCasa en el retículo endoplásmico (RE), lo que resulta en la degradación por el proteasoma.

Las moléculas de GCasa salvajes y las mutantes se sintetizan en polirribosomas unidos al ER, ingresan al ER y adquieren cuatro cadenas laterales de oligosacáridos. Tras esta modificación, se someten al sistema de control del calidad del retículo endoplásmico (ERQC). La mayoría de las moléculas de GCasa salvajes se reconocen como plegadas correctamente por este sistema y se transportan al compartimento de Golgi en vesículas COPII donde experimentan modificaciones adicionales de sus glicanos y se trasladan a los lisosomas en las vesículas portadoras.

Las moléculas de GCasa mutantes se reconocen en el RE como mal plegadas y experimentan diferentes grados de degradación por el sistema de degradación del retículo endoplásmico (ERAD), que dependen de dos factores: el estado de plegado de la molécula mutante y la capacidad de la maquinaria del ERQC para reconocer proteínas mal plegadas, lo que depende de la estructura polimórfica variable de sus componentes. Después de varios intentos fallidos de plegarlos correctamente, las moléculas de GCasa mutantes mal plegadas se retrotranslocan al citoplasma para sufrir la poliubiquitinación y degradación proteasomal en un proceso comandado por el ERAD.

Figura 2. Estructura de la β-glucosidasa



El grado funcionamiento del ERAD es un determinante importante de la severidad de la EG, ya que es el proceso que determina la cantidad de enzima mutante que llegará finalmente a los lisosomas para realizar la hidrólisis de GlcCer a velocidades que varían mucho entre las diferentes proteínas mutantes. La estructura polimórfica del ERAD puede variar entre hermanos con EG que comparten las mismas mutaciones del gen GBA1 y entonces, por lo tanto, presentar diferentes manifestaciones clínicas dado que el funcionamiento de cada ERAD conlleva finalmente a más o menos enzima funcionante en el lisosoma.

La acumulación en el ER de moléculas GCasa mal plegadas también conduce a otras respuestas como, por ejemplo, que las células sean más vulnerables a los estímulos apoptóticos, lo que puede ser de importancia para el desarrollo de enfermedades como las α-sinucloeopatías en pacientes con EG y también en portadores de mutaciones de la EG, como la enfermedad de Parkinson.

No se requieren receptores de manosa-6-P (M6P) ni de la glicosilación para que la GCasa se dirija al lisosoma, sino que se requiere de un receptor identificado como proteína 2 de membrana integral lisosómica (LIMP-2) que se une a una secuencia de aminoácidos aún no identificada en GCasa para dirigirse al lisosoma (Figura 3).

La GCasa de tipo salvaje permanece unida a LIMP-2 desde el retículo endoplásmico hasta el compartimento endosómico tardío donde la caída del pH conduce a la disociación de la GCasa de la LIMP y la entrega de GCasa al lisosoma. Dentro del lisosoma, la enzima parece ser monomérica y actúa como una proteína unida parcialmente a la membrana, aunque la GCasa no contiene dominios transmembrana.

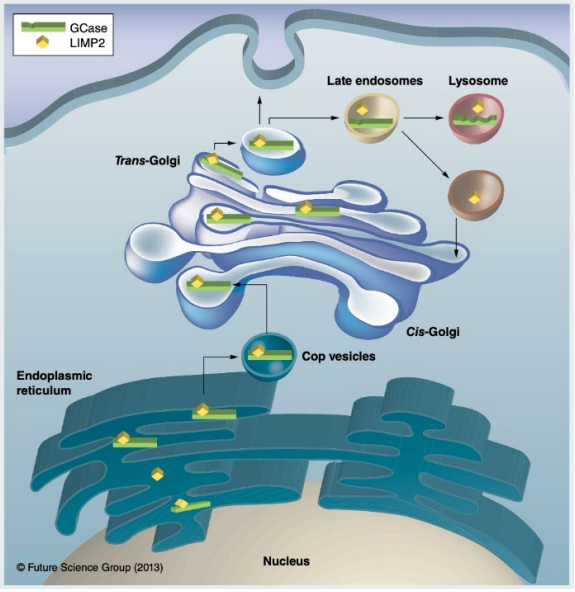
La GCasa es necesaria para el metabolismo de la GlcCer. Este glucoesfingolípido es el bloque de construcción básico de los complejos globósidos y gangliósidos que son componentes importantes de las membranas celulares, los receptores y las membranas lipídicas.

La proteína o cofactor saposina C es un activador esencial para la GCasa y es necesaria para la transferencia exitosa de GCasa desde el retículo endoplásmico al lisosoma. Existen casos raros de EG, en su mayoría de presentación neuronopática, que son atribuibles a una deficiencia hereditaria de saposina C (Figura 4).

Los casos habituales de EG están asociados a la deficiencia de GCasa que conduce a la acumulación intracelular de GlcCer, así como de otros glucoesfingolípidos donde se destaca la glucosilesfingosina (GlcSph), un lisolípido muy relacionado con los mecanismos fisiopatológicos de la EG.

Luego de entender la fisiología y la fisiopatología de la EG, es que surgieron allá por 1991 los primeros tratamientos. El mecanismo de acción utilizado fue el de la terapia de reemplazo enzimático (TRE) que, desde entonces, sigue siendo un pilar en el tratamiento de los pacientes y en el logro de las metas terapéuticas (MT). La suplementación (mejor de-

Figura 3. Tráfico de la glucocerebrosidasa desde el núcleo al lisosoma



nominación que la de reemplazo) de la enzima deficiente mediante la administración intravenosa de GCasa recombinante actúa como la enzima salvaje para descomponer el glucocerebrósido acumulado en las células de Gaucher.

Otra forma de tratar la EG surge en la posibilidad de intervenir en el camino de síntesis de los GLS es la terapia de reducción de la síntesis o de sustrato (TRS) mediante el uso de inhibidores (moléculas pequeñas) de la glucosilceramida sintetasa, enzima esencial para la síntesis de GlcCer.

Otras opciones terapéuticas menos utilizadas, ya sea por su comorbilidad en el caso del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), o porque todavía no se encontró la chaperona ideal o porque todavía está en etapa de estudios clínicos como la terapia génica, también actúan sobre la GCasa mutada.

Una forma simple de describir el rol de la GCasa en el proceso de degradación de los GSL queda representada en el siguiente esquema donde, además, se puede observar los principales sitios, dentro del metabolismo de los GSL (síntesis/catabolismo), en donde tenemos terapia para el tratamiento de la EG (Esquemas 1 y 2).

¿Por qué seguir estudiando?

¿Alcanza entonces con las terapias que tenemos? ¿O debemos ir por más? Lo que tenemos hoy en claro es que la TRE cambió de manera radical la calidad de vida de los pacientes con EG tipo 1 en los últimos 25 años. Pero aún tenemos necesidades no satisfechas y éstas son:

1) ¿cómo tratar el compromiso neuropático en la EG tipo 2 y 3?

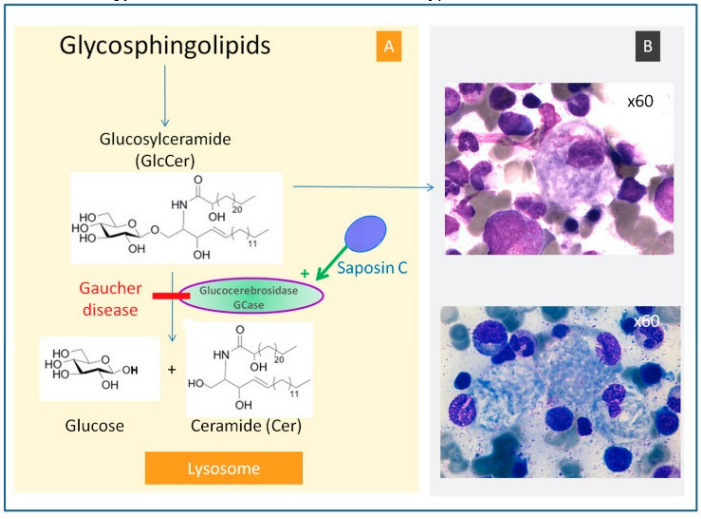
2) ¿cómo disminuir la incidencia de mieloma múltiple? (20 veces mayor que en la población general).

3) ¿cómo disminuir la incidencia de cáncer? (mayor incidencia de síndromes linfoproliferativos).

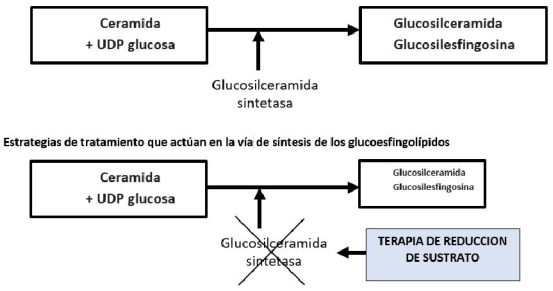
4) ¿cómo evitar la presentación en algunos pacientes con EG de las α-sinucleopatías? (cuadros de parkinsonismo temprano o de demencia de cuerpos de Lewy donde la fisiopatología de la glucocerebrosidasa está en íntima relación con el transporte de α-sinucleína)

5) ¿cómo lograr controlar el estado de inflamación crónica?

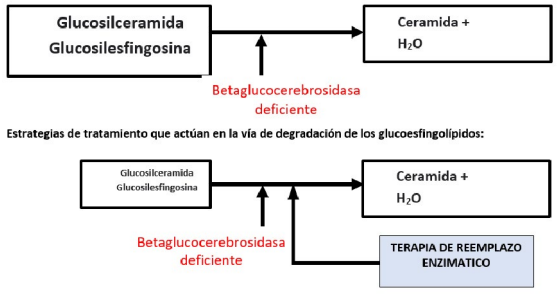
Figura 4. Metabolismo de la glucosilceramida



Esquema 1. Camino de síntesis de los glucoesfingolípidos en el aparato de Golgi



Esquema 2. Camino de degradación de los glucoesfingolípidos en el lisosoma



Con respecto a esta última pregunta sabemos al día de hoy que la activación del SMM en la EG no es auto-limitante, por lo que no se interrumpe una vez que se elimina parte del almacenamiento con el tratamiento, sino que, una vez desencadenada la respuesta de los macrófagos, la activación aumenta progresivamente, generando de manera constante respuestas inflamatorias crónicas de bajo grado y en algunos momentos (por falta de tratamiento, bajas dosis o ambas) respuestas inflamatorias agudas de alto grado. Las consecuencias son las manifestaciones diversas y heterogéneas de la enfermedad. Como podemos observar, la activación de los macrófagos implica profundos cambios fisiopatológicos sistémicos en lugar de una simple acumulación de lípidos.

Origen del estado inflamatorio

Dado que los macrófagos se distribuyen con mayor frecuencia en la médula ósea, el hígado, el bazo, los huesos y los pulmones, estos órganos pueden acumular entre 20 y 100 veces los niveles normales de GlcCer en pacientes con EG. Las principales manifestaciones de la EG son el resultado de la acumulación progresiva de estos macrófagos cargados de GSL (células de Gaucher) en los diversos órganos y tejidos mencionados anteriormente. Histológicamente, sin embargo, los macrófagos anormales representan sólo una pequeña fracción del aumento de volumen del hígado y el bazo, donde gran parte del aumento de la masa celular está representada por un componente celular hiperplásico inflamatorio.

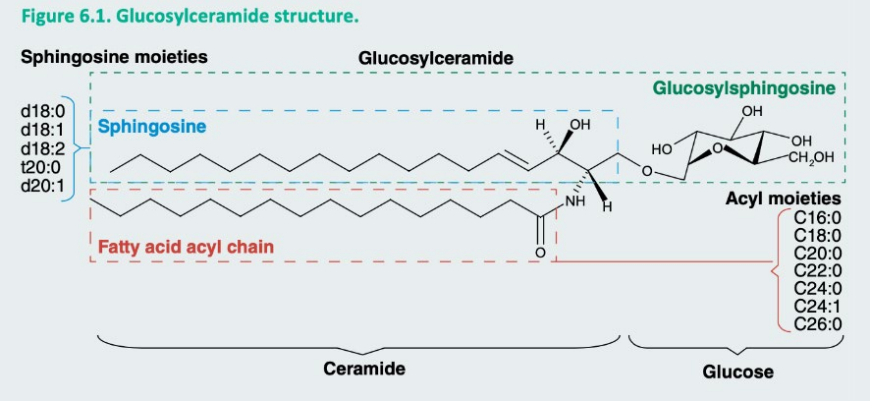
Aún no están claras todas las vías patogénicas que conducen al daño orgánico en la EG. Pero sí está claro que en todas las variantes fenotípicas de la EG se ha descripto la participación de monocitos (MO), macrófagos (MΦs), células dendríticas (CDs), células T y células B. Además, también está fuertemente publicado el aumento en la secreción de muchas citoquinas y quimioquinas. La participación y delimitación de los numerosos tipos de células inflamatorias y de células presentadores antigénicos (CPA) implicadas en la propagación fisiopatológica de la EG nos enseña que estamos ante un modelo de enfermedad más complejo que el centrado principalmente en los MΦs.

La proinflamación observada en los diferentes tejidos viscerales y del SNC (pertenecientes al SMM) son parte un evento patológico general de la EG vinculado al depósito de los GSL y sus respuestas.

Las principales manifestaciones son la activación/infiltración de macrófagos y la expresión/secreción resultante de citoquinas pro/antiinflamatorias. Las citoquinas proinflamatorias descriptas como muy aumentadas en pacientes con EG en las diversas publicaciones son: TNF-a, IL-6, IL-8, IL-1b, receptor soluble de IL-2 y CCL3 y las citoquinas antiinflamatorias: antagonista del receptor de CD14 e IL-1. Las principales respuestas de las citoquinas proinflamatorias sugieren que la proinflamación es fundamental como mecanismo fisiopatológico de la EG.

Uno de los actores principales en la iniciación y posterior propagación de la respuesta inflamatoria es la presencia de grandes cantidades de GlcCer. La GlCer consta de β-D-glucosa y ceramida. Éste último está compuesto de esfingosina y ácidos grasos heterogéneos de diferentes longitudes de cadena de N-acetil de 16 a > 26 átomos de carbono. La GlcCer es el precursor de más de 300 GLS complejos y, por lo tanto, es un cuello de botella en el metabolismo de GSL y existen varias especies diferentes de GlcCer de acuerdo a los restos de esfingosina y restos de acetilo (Figura 5).

Figura 5. Estructura de la glucosilceramida



Aunque las funciones específicas de cada especie de GlcCer en las células no están aún claras, su expresión aumentada en el SMM de los pacientes con EG es evidente y está correlacionada con los fenotipos de la EG. Entender la distribución tisular de las diferentes especies de GlcCer nos ayuda a tener información sobre los fundamentos de los fenotipos de la EG y sobre el metabolismo de GlcCer por diferentes mutaciones de GBA1 (Tabla 1) (Anexos 1, 2 y 3).

La β-D-glucosilación de ceramida por la GlcCer sintetasa ocurre en el lado citoplásmico del cis-Golgi. La GlcCer se voltea luego en el lumen de Golgi para la glicosilación a lactosilceramida (LacCer), glicoesfingolípidos (GSL) y gangliósidos más complejos. Estos GSL tienen funciones importantes en la estructura de la membrana y la biología celular. La GlcCer, una forma desacilada de la GlcCer, junto con GlcCer y posiblemente otras GSL son mediadores patológicos en la EG.

La GlcSph es una forma desacilada de GlcCer y es un miembro de la familia de los GSL. Estos lípidos son apenas detectables en los tejidos de los individuos sanos, pero la GlcSph se acumula en los tejidos de los pacientes con EG. En comparación con la GlcCer, la GlcSph es un sustrato pobre (velocidad de reacción 100 veces menor) para la β-glucosidasa del ácido lisosomal.

Las fuentes metabólicas de GlcSph no se han dilucidado por completo. In vitro, se puede generar a partir de GlcCer sintasa mediante la transferencia de glucosa a esfingosina. Alternativamente, la GlcSph puede derivarse de la desacilación de GlcCer por ceramidasa ácida en los sistemas ex vivo. Las contribuciones cuantitativas de estas y otras fuentes

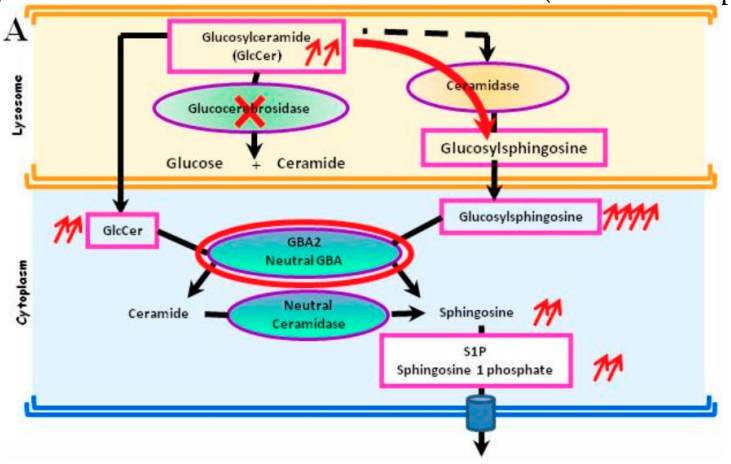
Tabla 1. Acumulación de glucosilceramida (GlcCer), glucosilesfingosina (GlcSph) y otros GSL en la EG.

Table 6.2. Accumulations of glucosylceramide, glucosylsphingosine and glycosphingolipids in Gaucher disease tissues.

Gaucher disease	Tissues	GC	GC species		GS	GSLs
			FAAC	*Sphingosine base*		
Type 1	Brain	(+)[†]	C22:0/C24:0 (up)	(-)[‡]	(+)	GalCer (-), GMs (-), Cer (-)
	Spleen	(+++)	C22:0/C24:0 (up)	nd	(+++)	GM3 (+), Gb3 (+)
	Liver	(++++)	nd	nd	(+++)	GM3 (+)
Type 2	Cerebral cortex	(++++)	C18:0 (up)	d18:1 (-), d20:1(up)	(++++)	GalCer (-), LacCer (+), GM (-)
	Cerebellar cortex	(++++)	C18:0 (up)	d18:1 (-), d20:1(up)	(++++)	GalCer (-), LacCer (+), GM (-)
	Spleen	(++++)	C22:0/C24:0 (up)	nd	(+++)	LacCer (+), GM3 (+)
	Liver	(++++)	nd	nd	(+++)	GM3 (+)
Type 3	Cerebral cortex	(+++)	C18:0 (up)	d18:1 (-), d20:1 (up)	(+++)	GalCer (-), LacCer (+), GM (-)
	Cerebellar cortex	(++++)	C18:0/C24:0 (up)	d18:1 (-), d20:1 (up)	(+++)	GalCer (-), LacCer (+), GM (-)
	Spleen	(+++)	nd	nd	(+)	GM3 (+)
	Liver	(++++)	nd	nd	(+++)	GM3 (+)

[†](+ to ++++) indicates degree of the lipid level increase.
[‡](-) indicates unaltered lipid level.
Cer: Ceramide; FAAC: Fatty acid acyl chain; GalCer: Galactosylceramide; Gb3: Globotriaosylceramide; GC: Glucosylceramide; GM: Ganglioside; GM3: Trisialotetrahexosylganglioside; GS: Glucosylsphingosine; GSL: Glycosphingolipid; LacCer: Lactosylceramide; nd: Not determined.
Data from [6,8,9,13,19,24].

Figura 6. Vía metabólica alternativa de la GlcCer (fuente de GlcSph)



potenciales de GlcSph son importantes y no se han determinado a la fecha[19] (Figura 6).

Una de las metodologías más recientes y útiles para valorar cómo la acumulación de GSL conlleva a la activación de genes con poder pro y anti inflamatorio es con los estudios de transcriptómica. Se denominan estudios transcriptómicos a aquéllos donde se analiza el perfil de expresión de los ARNm en una determinada población celular o tejido, a menudo utilizando técnicas de alto rendimiento basadas en la tecnología de *microarrays* de ADN. Los estudios de transcriptómica y los estudios de RT-PCR *in situ* en EG son los enfoques más importantes para comprender mejor las vías reguladoras de la activación de genes pro/antiinflamatorios subyacentes a la acumulación de sustrato GC/GS en células mesenquimales tisulares y de macrófagos[11].

El primer estudio transcriptómico utilizó macrófagos de pacientes con EG y la metodología de RT-PCR para mostrar un aumento significativo de citoquinas proinflamatorias IL-1beta y ARNm de TNF-alfa. Los análisis de *microarrays* de ARNm de todo el genoma encontraron perfiles de expresión génica global alterados en varios modelos de ratones con EG. Estos estudios nos indican que los macrófagos cargados de lípidos no son funcionalmente inertes y que se activan de una manera dependiente de la gravedad de la enfermedad y del acúmulo de GLs, principalmente GC y glucosilesfingosina. El estudio también demostró una gran heterogeneidad de las propiedades de los macrófagos en la fisiopatología de la EG, en la que muchos genes pro y antiinflamatorios se activaron simultáneamente y en las mismas células[12,13].

Veamos entonces cuales son entonces los diferentes tipos celulares involucrados en la respuesta inflamatoria sistémica de los pacientes con EG.

• Neutrófilos (PMN)

Los PMN son células efectoras y son clásicamente las primeras en responder a la inflamación, movilizándose desde la médula ósea y reclutándose desde la sangre para ir los tejidos locales para realizar la presentación de antígenos y la modulación de las respuestas Th1/Th2. Los PMN circulantes reciben señales de que migren a los espacios intersticiales mediante quimioatrayentes, incluidos el leucotrieno B4 (LTB4), las quimioquinas CXC, CXCL1 o KC, CXCL2 o MIP-2, IL-8 o CXCL8, complemento 5a, IL-1, CCR1, CXCR2, CXCL12 o factor 1 derivado de células estromales. Un solo estudio ha demostrado que un tercio de los pacientes afectados con enfermedad de Gaucher tienen una disminución significativa en la quimiotaxis dirigida ex vivo por PMN[14].

• Monocitos (MO)

Los monocitos circulantes pueden diferenciarse en una gran variedad de tejidos a macrófagos o a células dendríticas. Estas células se dividen en subconjuntos sobre la base de la expresión del receptor de quimioquinas y la presencia de moléculas de superficie específicas. La proteína quimioatractora-1 (MCP-1) o el ligando 2 de quimioquina CC (CCL2) secretados por los monocitos tenían una mayor expresión en el suero y en el pulmón de ratones con mutación puntual en el GBA1 y también en humanos con EG.

• Linfocitos B

Se han notificado casos de disregulación de células B y aumento de la incidencia de hipergammaglobulinemias por inmunoglobulina (Ig) G, IgM e IgA en pacientes con enfermedad de Gaucher (Tabla 2).

• Linfocitos T

Estudios en humanos y modelos de ratones de la enfermedad de Gaucher han demostrado el aumento de los niveles de muchas citoquinas que son fundamentales para el desarrollo de diferentes subconjuntos de células T CD4 + (Tabla 3).

• Linfocitos *Natural Killer* (NK) T

Las células NK-T son una pequeña población de células T derivadas del timo y están restringidas por la molécula CD1d del MHC I no clásica. Se ha descrito una menor incidencia de células NK-T en la EG.

• Células dendríticas (CD)

Las CD actúan como mensajeros entre la inmunidad innata y adaptativa capturando los antígenos, migrando hacia a los ganglios linfáticos y presentando estos antígenos a las células T para el inicio de la inmunidad de células T específicas. Durante su migración desde los tejidos periféricos a los órganos linfoides, las CD experimentan una maduración de fenotipos y funciones. Se han estudiado diferentes subconjuntos CDs en la EG. En los pacientes con EG tipo 1, las CDs mieloides de sangre periférica y

las CDs plasmocitoides están disminuidas, pero la expresión de los marcadores de superficie de las CD, CD80, CD83, CD40, HLA-DR y CD54, son normales[15] (Tabla 4).

• **Macrófagos**

Los macrófagos son un grupo heterogéneo de células cuya morfología y fenotipo difieren según el tejido/órgano y los estímulos. Participan en la remodelación tisular, la defensa del huésped y muchos

Tabla 2. Heterogeneidad de los linfocitos B en la EG

Table 5.3. B-cell heterogeneity.

B-cell subsets [19]	Origin	Distribution	Antibodies production	B-cell status and antibodies production in Gaucher disease
B1a B cells: ▪ IgM^{high} $CD19^{high}$ $CD1d^{mid}$ IgD^{low} $CD23^{-}$ $CD11b^{+}$ $CD43^{+}$ $CD5^{+}$ B1b B cells: ▪ IgM^{high} $CD19^{high}$ $CD1d^{mid}$ IgD^{low} $CD23^{-}$ $CD11b^{+}$ $CD43^{+}$ $CD5^{-}$	Peritoneal precursor cells and fetal liver	Pleural/ peritoneal cavities, spleen, bone marrow, blood, lymph nodes, intestinal lamina propria, and lung parenchyma	Natural antibodies (IgM and IgA)	Increased incidence of B lymphocytes and increased secretion of IgG, IgM and IgA [3]
B2 B cells: ▪ 1. Marginal zone: – IgM^{high} $CD1d^{high}$ $CD21^{high}$ $CD19^{mid}$d IgD^{low} $CD23^{-}$ $CD43^{-}$ $CD5^{-}$ ▪ 2. Follicular: – IgM^{low} $CD1d^{mid}$ $CD19^{mid}$ IgD^{high} $CD23^{+}$ $CD43^{-}$ $CD5^{-}$	Bone-marrow precursors	Spleens and lymph nodes	High-affinity antibody (IgG)	Increased incidence of B lymphocytes and increased secretion of IgG, IgM and IgA [3]

Tabla 3. Heterogeneidad de los linfocitos T en la EG

Table 5.3. B-cell heterogeneity.

B-cell subsets [19]	Origin	Distribution	Antibodies production	B-cell status and antibodies production in Gaucher disease
B1a B cells: ▪ IgM^{high} $CD19^{high}$ $CD1d^{mid}$ IgD^{low} $CD23^{-}$ $CD11b^{+}$ $CD43^{+}$ $CD5^{+}$ B1b B cells: ▪ IgM^{high} $CD19^{high}$ $CD1d^{mid}$ IgD^{low} $CD23^{-}$ $CD11b^{+}$ $CD43^{+}$ $CD5^{-}$	Peritoneal precursor cells and fetal liver	Pleural/ peritoneal cavities, spleen, bone marrow, blood, lymph nodes, intestinal lamina propria, and lung parenchyma	Natural antibodies (IgM and IgA)	Increased incidence of B lymphocytes and increased secretion of IgG, IgM and IgA [3]
B2 B cells: ▪ 1. Marginal zone: – IgM^{high} $CD1d^{high}$ $CD21^{high}$ $CD19^{mid}$d IgD^{low} $CD23^{-}$ $CD43^{-}$ $CD5^{-}$ ▪ 2. Follicular: – IgM^{low} $CD1d^{mid}$ $CD19^{mid}$ IgD^{high} $CD23^{+}$ $CD43^{-}$ $CD5^{-}$	Bone-marrow precursors	Spleens and lymph nodes	High-affinity antibody (IgG)	Increased incidence of B lymphocytes and increased secretion of IgG, IgM and IgA [3]

Tabla 4. Heterogeneidad de las células dendríticas en la EG

Table 5.4. Dendritic cells heterogeneity.

DC subsets and their function [9,20]	DC subsets in Gaucher disease	DC function in Gaucher disease
mDCs: ▪ 1. $CD4^{+}$mDCs: $CD11b^{high}$ $CD11c^{high}$ $B220^{+}$ MHC II^{+} $CD103^{+}$ $CD4^{+}$ $CD8^{-}$, present antigens to CD4 T cells ▪ 2. $CD8\alpha^{+}$mDCs: $CD11b^{low}$ $CD11c^{high}$ $B220^{+}$ MHC II^{+} $CD4^{-}$ $CD8^{+}$ $CD103^{+}$, cross-presentation of antigens to $CD8^{+}$ T cells and are a major producer of IL-12 ▪ 3. $CD8\alpha^{-}$ $CD4^{-}$ mDCs: $CD11b^{+}$ $CD11c^{high}CD4^{-}$ $CD8^{-}$ $DEC\text{-}205^{low}$, no cross-presentation but produce IFN-γ	Decreased [10] and increased incidence of mDCs [2,3,5]	Interact with $CD4^{+}$ T cells to trigger increased secretion of Th1 and Th17 cytokines [2]
pDCs: ▪ $CD11c^{+}B220^{+}CD11b^{-}Gr^{1+}PDCA1^{+}$, cross-presentation but involved in T-cell tolerance, produce IFN-α and control viral infections	Decreased incidence of pDCs [10]	Not known

DC: Dendritic cell; mDC: Myeloid dendritic cell; pDC: Plasmacytoid dendritic cell.

procesos patológicos pudiendo secretar citoquinas tanto antiinflamatorias como proinflamatorias.
Los macrófagos se diferencian desde los monocitos en los tejidos y se clasifican en cuatro grupos principales, macrófagos activados clásicamente (M1), macrófagos activados alternativamente (M2), macrófagos reguladores (MR) y macrófagos asociados a tumores (MAT).

• Citoquinas en la EG

Las citoquinas proinflamatorias IL-6 e IL-10 son reguladores importantes del crecimiento y la diferenciación de los linfocitos, y proporcionan un vínculo patológico entre la EG y los trastornos linfoproliferativos asociados.
Los niveles elevados de TNF-a, IL-1b e IL-6 podrían inducir manifestaciones óseas, afectar la quimiotaxis de neutrófilos y aumentar la incidencia de hipergammaglobulinemia en pacientes con EG.
Como indicadores de la activación de los macrófagos, los niveles de interleuquina-en-1b (IL-1b), antagonista del receptor de interleuquina-1, IL-6, factor de necrosis tumoral-a (TNF-a) y receptor soluble de IL-2 (sIL-2R) están elevados en el suero de los pacientes con EG, al igual que el sCD14 y el factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF). Estos cambios podrían potencialmente explicar algunas de las características patológicas, ya que IL-1b, TNF-a, IL-6 e IL-10 pueden contribuir a la osteopenia, IL-1b, TNF-a e IL-6 pueden contribuir a la activación de la coagulación e hipermetabolismo, IL-6 e IL-10 a gammapatías y mieloma múltiple.
Otras citoquinas con niveles aumentados en la EG y posiblemente implicadas en la fisiopatología de la EG incluyen IL-8, IL-18, factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), proteína 1 inflamatoria de macrófagos (MIP-1), quimioquinas pulmonares y reguladas por activación. (CCL18 / PARC), factor de crecimiento transformante beta1 (TGFb1), ligando de quimioquina 2 (CCL2), proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP1), prostaglandina E2, COX-2.
Se ha demostrado que la quimioquina pulmonar y regulada por activación CCL18/PARC es un marcador altamente específico para macrófagos activados alternativamente. Contribuye a la localización fisiológica de los linfocitos y a la generación de respuestas inmunitarias primarias. Se encontró que las concentraciones séricas de CCL18/PARC estaban correlacionadas con el tamaño del hígado y del bazo y con los parámetros hematológicos, antes y durante la TRE.

• Citoquinas y el hueso en la EG

La afectación ósea es una fuente de morbilidad significativa entre los pacientes no tratados con EG y las lesiones irreversibles son refractarias a la TRE. Entre los pacientes con EG, las manifestaciones comunes de afectación esquelética incluyen disminución de la DMO, deformidad en matraz de Erlenmeyer, crisis óseas y necrosis, aumento del riesgo de fracturas y, en los niños, retraso del crecimiento[17].
Los mecanismos patológicos de las alteraciones óseas en la EG aún no se conocen bien y parecen tener un origen complejo. La cascada patológica comienza con la acumulación progresiva de GSL dentro de la cavidad de la médula ósea que conduce a una expansión centrífuga de la médula ósea roja. La columna vertebral, la pelvis y la región diafisaria del fémur y el húmero son los lugares inicialmente afectados. El desplazamiento de la médula amarilla inactiva por la médula roja en la periferia altera la vascularización y las presiones locales conducen a trombosis o infarto por las células de Gaucher. Patologías como crisis óseas, necrosis ósea avascular, infartos óseos y adelgazamiento cortical localizado pueden explicarse en parte por estos efectos.
La actividad de los osteoclastos y osteoblastos está influenciada por una variedad de hormonas que incluyendo los estrógenos, la testosterona, la hormona paratiroidea y las hormonas tiroideas. Los efectos de las hormonas están mediados directamente por receptores hormonales ubicados en osteoblastos y osteoclastos o indirectamente por otras células del sistema inmunológico. La EG se asocia con la liberación de citoquinas proinflamatorias como la interleucina IL-1, IL-6 y el FNTα que influyen en los osteoclastos y la actividad de los osteoblastos. En particular, los cambios de algunas citoquinas parecen tener relevancia para el desarrollo de osteoporosis en la EG: la actividad de IL-10 puede inhibir la actividad de los osteoblastos, mientras que IL-1b, IL-6 y M-CSF podrían mejorar la resorción ósea debido al aumento activación y formación de osteoclastos. La proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-1a y MIP-1b están elevadas en la EG y pueden mediar el aumento de la resorción ósea por los osteoclastos.
Se ha informado que CXCL8/IL-8 está aumentada de 2 a 20 veces en pacientes con EG, incluso después

de la terapia enzimática, siendo mayor en pacientes esplenectomizados en comparación con aquéllos con bazos intactos. CXCL8/IL-8 se expresa altamente en osteoclastos donde estimula la osteoclastogénesis y la resorción ósea.

Activación y propagación de la respuesta inmunológica en la EG

La creciente comprensión del proceso inflamatorio y de los mediadores involucrados nos muestra gran diversidad células inmunológicas que son críticas para la amplificación de las respuestas inflamatorias/inmunes en la EG[12] (Figura 7).

A) Debido al aumento de GlcCer, las células dendríticas muestran una mayor positividad para CD40 y CD40L, lo que permite su interacción con células T vírgenes. Estas CD producen niveles aumentados de IFN-g, IL-1b, IL-6 e IL-23.

B) El IFN-g provoca el desarrollo de respuestas mediadas por células Th1.

C) IL-6, IL-23 e IL-1b impulsan el desarrollo de las células Th17 y sus citoquinas características, es decir, IL-17.

D) IL-17 activa las CD y los macrófagos que provocan la producción posterior de citoquinas proinflamatorias y factores quimiotácticos, por ejemplo, CXCL1, CXCL2, CXCL8, IL-1a, IL-1b, TNF-a e IL-6.

E) Estos mediadores inflamatorios provocan el reclutamiento de PMN en los órganos viscerales de la EG.

F) IL-6 facilita el desarrollo de células Tfh, lo que conduce a la formación y activación de centros germinales que desencadenan la diferenciación de células B y la producción de IgG, IgA e IgM, e hipergammaglobulinemia en EG.

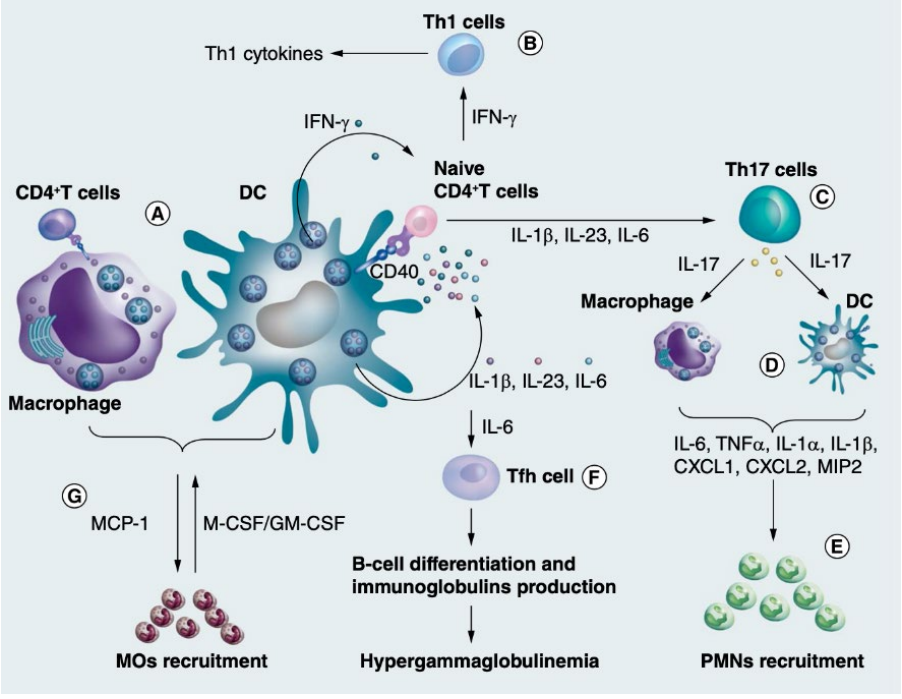
G) El exceso de GlcCer, tanto en los macrófagos como en las CDs, conduce a su activación e interacción con las células T, lo que desencadena la liberación de MCP1 y el reclutamiento de MOs en los órganos del SMM. La producción local de M-CSF y GM-CSF provoca la diferenciación de estos MOs en una variedad de macrófagos tisulares y CDs que amplifican la progresión de la enfermedad.

Conclusiones

El progreso en la comprensión de la fisiopatología de la EG nos proporciona información sobre potenciales objetivos terapéuticos adicionales, lo que nos permite pensar en optimizar los tratamientos con nuevas drogas, con la combinación de las nuevas y las existentes, con el uso de agentes adyuvantes o suplementarios.

Todas opciones serán sin duda en el futuro cercano incorporadas al armamentarium para que podamos elegir tratamientos más específicos para todo el continuum de fenotipos que hoy sabemos existen en la EG.

Figura 7. Propagación e interacciones en la respuesta inmunológica en la EG



El poder tener un control de la inflamación crónica y de sus mecanismos intrínsecos, de los diferentes tipos celulares involucrados, de las citoquinas elevadas o de las disminuidas, de las genes activados o reprimidos; sin duda es la clave para poder llevar a nuestros queridos pacientes con EG cada día más alto.

Vuelvo a preguntar: ¿por qué seguir estudiando? Porque podemos ir por más (más conocimiento que conlleva a nuevas hipótesis, a nuevos descubrimientos y a calidad en las decisiones) y mejor (mejores tratamientos, mejores resultados).

Agradecimientos

A mi mentor y amigo, Guillermo Drelichman

A mi compañera y amiga, Bárbara Soberón

Anexo 1.

Table 5.1. Summary of inflammatory mediators in human Gaucher disease patients and mice with *GBA1* mutations

Cytokines, CKs and growth factors	Blood		Liver		Spleen			Lung			Brain	
	Sera/ plasma	*MOs*	*Isolated cells*		*Whole tissue*	*Isolated cells*		*Whole tissue*	*Isolated cells*		*Whole tissue*	*Microglial cells*
			α-CD3 & α-CD28 activated cells	GC-activated DCs & $CD4^+$ T cells		α-CD3 & α-CD28 activated cells	GC-activated DCs & $CD4^+$ T cells		α-CD3 & α-CD28 activated cells	GC-activated DCs & $CD4^+$ T cells		
IFN-γ	$+^{\dagger\ddagger\S}$		$+^{\dagger\S}$	$+^{\dagger\S}$		$+^{\dagger\S}$	$+^{\dagger\S}$	$\pm^{\dagger\S\P}$	$+^{\dagger\S}$	$+^{\dagger\S}$		$+^{\dagger\S}$
TNF-α	$+^{\dagger\ddagger\S}$	$+^{\ddagger\P}$	$+^{\dagger\S}$	$+^{\dagger\S}$	$-^{\ddagger\S}$	$+^{\dagger\S}$	$+^{\dagger\S}$	$\pm^{\dagger\S\P}$	$+^{\dagger\S}$	$+^{\dagger\S}$	$+^{\dagger\P}$	$+^{\dagger\S}$
IL-1α	$+^{\dagger\S}$				$-^{\ddagger\S}$						$+^{\dagger\P}$	
IL-1β	$+^{\dagger\ddagger\S}$	$+^{\ddagger\P}$			$\pm^{\ddagger\S}$						$+^{\dagger\P}$	
IL-1Ra	$+^{\dagger\ddagger\S}$				$+^{\ddagger\S}$							
IL-2	$+^{\dagger\ddagger\S}$											
sIL-2R	$+^{\dagger\ddagger\S}$											
IL-3	$+^{\dagger\S}$											
IL-4	$+^{\dagger\S}$							$+^{\dagger\S}$ $\pm^{\dagger\P}$				
IL-6	$+^{\dagger\ddagger\S}$	$\pm^{\ddagger\P}$	$+^{\dagger\S}$	$+^{\dagger\S}$	$+^{\ddagger\S}$	$+^{\dagger\S}$	$+^{\dagger\S}$	$+^{\dagger\S}$ $\pm^{\dagger\P}$	$+^{\dagger\S}$	$+^{\dagger\S}$	$+^{\dagger\P}$	$+^{\dagger\S}$
IL-9	$+^{\dagger\S}$											
IL-10	$+^{\dagger\ddagger\S}$				$\pm^{\ddagger\S}$							

+ indicated an increased level. – indicated a decreased level. ± indicates no change, empty spaces indicate no data.
†Mice.
‡Human.
§Protein.
¶mRNA.
CCL: Chemokine (C-C motif) ligand; CK: Chemokine; CXCL: Chemokine (C-X-C motif) ligand; GC: Glucosylceramide; G-CSF: Granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF: Granulocyte–macrophage colony-stimulating factor; IL-1Ra: IL-1 receptor antagonist; M-CSF: Macrophage colony-stimulating factor; MO: Monocyte; DC: Dendritic cell; sIL-2R: Soluble IL-2 receptor.
Data from [2,3,5,12,16,17].

Anexo 2.

Table 5.1. Summary of inflammatory mediators in human Gaucher disease patients and mice with *GBA1* mutations

Cytokines, CKs and growth factors	Blood		Liver		Spleen			Lung			Brain	
	Sera/ plasma	*MOs*	*Isolated cells*		*Whole tissue*	*Isolated cells*		*Whole tissue*	*Isolated cells*		*Whole tissue*	*Microglial cells*
			α-CD3 & α-CD28 activated cells	GC-activated DCs & CD4⁺ T cells		α-CD3 & α-CD28 activated cells	GC-activated DCs & CD4⁺ T cells		α-CD3 & α-CD28 activated cells	GC-activated DCs & CD4⁺ T cells		
IL-12p40	+†§		+†§	+†§		+†§	+†§		+†§	+†§		
IL-12p70			+†§	+†§		+†§	+†§		+†§	+†§		
IL-13	+†§											
IL-23			+†§	+†§		+†§	+†§		+†§	+†§		
IL-17A/F	+†§		+†§	+†§		+†§	+†§		+†§	+†§		
IL-18	+†‡§	±‡¶										
TGFβ1	+§											
HGF	+†§											
M-CSF	+†‡§											
G-CSF	+†‡§											
GM-CSF	+†§											
CCL2	+†‡§				-‡§			+†§				

+ indicated an increased level. – indicated a decreased level. ± indicates no change, empty spaces indicate no data.
†Mice.
‡Human.
§Protein.
¶mRNA.
CCL: Chemokine (C-C motif) ligand; CK: Chemokine; CXCL: Chemokine (C-X-C motif) ligand; GC: Glucosylceramide; G-CSF: Granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF: Granulocyte–macrophage colony-stimulating factor; IL-1Ra: IL-1 receptor antagonist; M-CSF: Macrophage colony-stimulating factor; MO: Monocyte; DC: Dendritic cell; sIL-2R: Soluble IL-2 receptor.
Data from [2,3,5,12,16,17].

Anexo 3.

Table 5.1. Summary of inflammatory mediators in human Gaucher disease patients and mice with *GBA1* mutations

Cytokines, CKs and growth factors	Blood		Liver		Spleen			Lung			Brain	
	Sera/ plasma	*MOs*	*Isolated cells*		*Whole tissue*	*Isolated cells*		*Whole tissue*	*Isolated cells*		*Whole tissue*	*Microglial cells*
			α-CD3 & α-CD28 activated cells	GC-activated DCs & CD4⁺ T cells		α-CD3 & α-CD28 activated cells	GC-activated DCs & CD4⁺ T cells		α-CD3 & α-CD28 activated cells	GC-activated DCs & CD4⁺ T cells		
CCL3	+†‡§							+†§				
CCL4	+†‡§											
CCL5	+†§, ±‡§											
CCL6								+†¶				
CCL9								+†§				
CCL17								+†¶				
CCL18	+†‡§				+‡§							
CCL22								+†¶				
CXCL1	+†§							+†¶				
CXCL2	+†§											
CXCL8	+†‡§											
CXCL12								+†¶				

+ indicated an increased level. – indicated a decreased level. ± indicates no change, empty spaces indicate no data.
†Mice.
‡Human.
§Protein.
¶mRNA.
CCL: Chemokine (C-C motif) ligand; CK: Chemokine; CXCL: Chemokine (C-X-C motif) ligand; GC: Glucosylceramide; G-CSF: Granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF: Granulocyte–macrophage colony-stimulating factor; IL-1Ra: IL-1 receptor antagonist; M-CSF: Macrophage colony-stimulating factor; MO: Monocyte; DC: Dendritic cell; sIL-2R: Soluble IL-2 receptor.
Data from [2,3,5,12,16,17].

Conflictos de interés: El autor declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. Lancet. 2008;372(9645):1263-71.
2. Gaucher PCE. De l'epithelioma primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leucémie. MD Thesis, Paris (1882).
3. Aghion H. La maladie de Gaucher dans l'enfance. PhD Thesis. Paris (1934).
4. Sorge J, West C, Westwood B, Beutler E. Molecular cloning and nucleotide sequence of human glucocerebrosidase cDNA. Proc Natl Acad Sci USA. 1985;82:7289-7293.
5. Tsuji S, Choudary PV, Martin BM, Winfield S, Barranger JA, Ginns EI. Nucleotide sequence of cDNA containing the complete coding sequence for human lysosomal glucocerebrosidase. J Biol Chem. 1986;261::50-53.
6. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. N. Engl. J. Med. 2009;361:1651-1661 (2009).
7. Drelichman G, Fernández Escobar N, Basack N et al. Am J Hematol. Skeletal involvement in Gaucher disease: An observational multicenter study of prognostic factors in the Argentine Gaucher disease patients. 2016 Oct;91(10): E448-53.
8. Mistry PK, Liu J, Yang M et al. Glucocerebrosidase gene- deficient mouse recapitulates Gaucher disease displaying cellular and molecular dysregulation beyond the macrophage. Proc. Natl Acad Sci USA. 2010;107:19473-19478 .
9. Sinclair GB, Jevon G, Colobong KE, Randall DR, Choy FY, Clarke LA. Generation of a conditional knockout of murine glucocerebrosidase, utility for the study of Gaucher disease. Mol. Genet. Metab. 2007;90:148-156.
10. Berg-Fussman A, Grace ME, Ioannou Y, Grabowski GA. Human b-glucosidase: N-glycosylation site occupancy and the effect of glycosylation on enzymatic activity. J. Biol. Chem. 1993;268:14861-14866.
11. Bergmann JE, Grabowski GA. Posttranslational processing of human lysosomal acid b-glucosidase: a continuum of defects in Gaucher disease type 1 and type 2 fibroblasts. Am J Hum Genet. 1989;44:741-750.
12. Advances in Gaucher disease. Basics and Clinical Perspectives. Gregory Grabowski. Universtiy of Cincinnati. USA. Future Medicine 2013.
13. Xu YH, Jia L, Quinn B et al. Global gene expression profile progression in Gaucher disease mouse models. BMC Genomics. 2011;12:20.
14. Pandey MK, Rani R, Zhang W, Setchell K, Grabowski GA. Immunological cell type characterization and Th1- Th17 cytokine production in a mouse model of Gaucher disease. Mol. Genet. Metab. 2012;106(3):310-322.
15. Micheva I, Marinakis T, Repa C et al. Dendritic cells in patients with type I Gaucher disease are decreased in number but functionally normal. Blood Cells Mol. Dis. 2006;36(2):98-307.
16. Boven LA, Van Meurs M, Boot RG et al. Gaucher cells demonstrate a distinct macrophage phenotype and resemble alternatively activated macrophages. Am. J. Clin. Pathol. 2004:122(3):359-369.
17. Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1965;18:221-225.
18. Grabowski GA. Gaucher disease and other storage disorders. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012;2012:13-8.
19. Jérôme Stirnemann, Nadia Belmatoug, Marc G. Berger et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. Int. J. Mol. Sci. 2017;18:441.

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.

Enfermedad de Gaucher
Manejo terapéutico en primera línea

Gaucher disease
First line therapeutic management

Elena, Graciela Onelda

Hospital general de Niños Elizalde C.A.B.A

graelena@hotmail.com

ENFERMEDAD DE GAUCHER

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 83-87
Octubre 2021

Palabras claves: Gaucher, tratamiento.

Keywords: Gaucher, Therapy.

Introducción

Enfermedad de Gaucher: enfermedad congénita, por deficiencia de la actividad enzimática de la enzima betaglucosidasa, que condiciona la acumulación crónica de glucosilceramida en macrófagos del sistema retículo-endotelial, transformándose en células de Gaucher, las que producen el compromiso multisistémico, fundamentalmente óseo, visceral y un estado crónico de seudo-inflamación por la producción de citoquinas. El principio de la terapia en primera línea se basa en dos pilares terapéuticos: 1) suplir la actividad de la enzima afectada con terapia de reemplazo enzimático (TRE)[1] y 2) reducir la formación del metabolito tóxico (glucosilceramida) con terapia de reducción de sustrato (TRS). El objetivo es evitar las complicaciones clínicas que puedan condicionar discapacidades y mantener una buena calidad de vida. Una vez iniciada, la misma debe mantenerse de por vida.

Terapia de reemplazo enzimático (TRE)

Con el objetivo de reemplazar la enzima congénitamente faltante, en la década del 90 se comenzó a realizar tratamiento con alglucerasa[2] (desarrollada de placenta humana), aprobada por la FDA 1991, con efectos beneficiosos sobre la enfermedad. Posteriormente fue perfeccionada y reemplazada por imiglucerasa[3,4] (desarrollada de línea celular de ovario de hámster chino), que se comenzó a comercializar en 1994, con buenos resultados. En 2010, se aprobó la comercialización de velaglucerasa alfa (desarrollada de línea de fibroblastos humanos)[5,6], con efectividad comprobada. Posteriormente se incorporó taliglucerasa[7], aprobada por la FDA en 2012 (desarrollada de línea celular vegetal, zanahoria), que no se comercializa en nuestro país.

El objetivo de estas medicaciones fue normalizar los parámetros de laboratorio: anemia, plaquetopenia y leucopenia, al lograr el descenso progresivo de las

visceromegalias, proteger la salud ósea, evitando las lesiones irreversibles, como las necrosis avasculares, con la mejoría de la calidad de vida global del paciente[8-10].

Dichas terapias son de aplicación intravenosa.

La dosis de inicio en un paciente de diagnóstico reciente[11,12] va a depender del compromiso de la enfermedad, considerándose de riesgo aumentado si existe enfermedad ósea: dolor óseo, crisis dolorosas, osteopenia u otras lesiones como infarto óseo, fracturas patológicas u osteonecrosis, que se considera lesión irreversible. Otro compromiso que aumenta el riesgo son las citopenias: anemia con hemoglobina < 8 g/dL o requerimiento transfusional, plaquetopenia con recuentos <60.000 mm^3 o manifestaciones de sangrado, en general recurrentes y que están relación a las visceromegalias. La esplenomegalia mayor a 15 veces el tamaño normal correspondiente a la edad, enfermedad hepática, enfermedad pulmonar o renal relacionadas con la enfermedad de Gaucher son las otras de las condiciones para considerar al paciente con riesgo aumentado. Con respecto a la edad, se considera de riesgo cuando la enfermedad es sintomática y se detecta en la infancia.

La enfermedad es de bajo riesgo, en general en adultos, cuando la calidad de vida esta mínimamente afectada, la función hepática, pulmonar, cardíaca y renal se encuentra dentro de parámetros normales, y sin enfermedad ósea. En relación a las citopenias, la hemoglobina debe ser >10.5 g/dL, los recuentos de plaquetas deben ser >60.000 mm^3. En relación a las visceromegalias, el tamaño debe ser inferior a 2.5 veces del valor y el bazo < a 15 veces del volumen normal para la edad.

La dosis inicial para todos los pacientes pediátricos y los pacientes adultos con riesgo aumentado es de 60 UI por kilo de peso, con una frecuencia bimensual (cada 15 días), siendo importante monitorear el seguimiento y con el logro de las metas terapéuticas, que se irán alcanzando a lo largo del tratamiento, siendo de vital importancia la adherencia al tratamiento para lograr los resultados esperados.

Los pacientes adultos de bajo riesgo podrán realizar tratamiento a 30 a 45 UI por kilogramo de peso, con el mismo intervalo cada 15 días[13,14].

La evaluación y el seguimiento[20] deberá realizarse al inicio y periódicamente con estudios de laboratorio que incluirán: hemograma, estudios de hemostasia, función hepática y renal, perfil de hierro y vitamina B12, vitamina D y perfil fosfo-cálcico.

También se deberá incluir densitometría, radiología de huesos largos y resonancia magnética, que también se requerirá para evaluar el compromiso visceral y ecografías volumétricas.

La frecuencia de las determinaciones va a variar. En general primero se obtendrá mejoría de los valores de laboratorio: hemoglobina y recuento de plaquetas. Posteriormente, las visceromegalias descienden progresivamente con la evolución del tratamiento. Los últimos parámetros en mejorar serán los relacionados con el compromiso óseo. Por el empeoramiento de las lesiones óseas se desaconseja la esplenectomía en pacientes con enfermedad de Gaucher.

Resumen de las metas terapéuticas[15]

Anemia

Eliminar el requerimiento transfusional.

Eliminar la fatiga.

Incrementar la hemoglobina en 12 a 24 meses:

- de 11 gr/dL en mujeres y niños.
- de 12 gr/dL en hombres adultos y mantenerlos.

Trombocitopenia

Incrementar los recuentos de plaquetas. Debe incrementarse 1.5 a veces en el primer año y normalizarse en el segundo año.

Hepatomegalia

Reducir y mantener el volumen hepático en 1 a 1.5 veces el volumen normal.

Reducir el volumen hepático 20-30% en el primer año.

Disminuir 30 a 40% en los siguientes 3 a 5 años.

Esplenomegalia

Disminuir el malestar abdominal, distensión, mejoría en la actitud alimentaria.

Eliminar el hiperesplenismo.

Reducir el volumen esplénico 20 a 50% en el primer año, continuar el descenso a 50 a 60% en los siguientes 3 a 5 años.

Compromiso óseo

Disminuir y eliminar el dolor óseo en los primeros 2 años.

Prevenir crisis óseas, osteonecrosis y colapso articular.

Mejorar la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes pediátricos.

Lograr DMO al segundo año de tratamiento, en adultos, lograr DMO[18] normal entre los 3 y los 5 años.

Calidad de vida

En niños corregir retraso de crecimiento, lograr pubertad normal.

En adultos mejorar calidad de vida en general, logrando inserción normal en la sociedad.

Terapias de reemplazo enzimático

Especificaciones terapéuticas.

Se comercializan en vial de 400 UI que requiere mayor tiempo de tratamiento para comprobar mejoría. En relación a cuál de los tratamientos de reemplazo enzimático es el mejor: en nuestro país sólo tenemos experiencia con imiglucerasa y velaglucerasa, ya no se comercializa taliglucerasa en Argentina.

Ambas medicaciones se utilizan en las mismas dosis, se comercializan en vial de 400 UI, para ser infundido en 60 a 90 minutos por vía endovenosa. Se han llevado a cabo numerosos estudios en relación a la efectividad de las mismas, si entre ellas pueden ser intercambiables, sin perder efectividad[16-17]. Los efectos colaterales son poco frecuentes, con buena tolerancia. Se describe el desarrollo de anticuerpos en baja proporción entre 10 a 14%, que no influyen en la eficacia del tratamiento. La posibilidad de anafilaxia es de 1%.

En el caso de pacientes adultos con largo tiempo de tratamiento y con enfermedad controlada, puede evaluarse el descenso de la dosis de 10 a 25%, en relación a la dosis inicial[18].

En el caso de mujeres gestantes no se aconseja la interrupción del tratamiento, y se va incrementado la casuística en relación a que la TRE no debe interrumpirse durante el embarazo. No se ha detectado asociación con efectos mutagénicos en los niños nacidos de madres con enfermedad de Gaucher realizando terapia de reemplazo enzimático.

En relación a taliglucerasa[5], se manufactura en viales de 200 UI, la dosis recomendada es de 60 UI por kilogramo de peso cada 15 días, no se reportan series con número elevado de casos como para evaluar su eficacia en pacientes pediátricos, ni tampoco si su uso es recomendado durante el embarazo. Entre sus efectos colaterales se describen un porcentaje mayor (29%) de hipersensibilidad, con posibilidad de anafilaxia (2.8%), que requirió tratamiento con antialérgicos y corticoides, incluso la discontinuación de la terapia.

Es de remarcar que la terapia de remplazo enzimático no atraviesa la barrera hemato-encefálica, por lo que no tiene eficacia en los casos de enfermedad de Gaucher con compromiso neurológico. Otra consideración de importancia es que la discontinuación del tratamiento por períodos prolongados, en pacientes con afectación ósea, trae aparejado la desmejoría de las lesiones previas, transformándose en lesiones irreversibles.

Terapia de reducción de sustrato

Su efectividad se basa en la reducción de la producción de glucosilceramida por las células de Gaucher. El **Miglustad**[19] fue aprobado en Europa en el 2002. Es un imino azúcar que reduce la síntesis de glucosilceramida por inhibición reversible de la glucosilceramida sintetasa, enzima responsable del primer paso de la síntesis de los glucolípidos. Presenta pasaje a líquido cefalorraquídeo de 20 a 40 % de la concentración plasmático, por lo que está indicado para el tratamiento de paciente con enfermedad de Gaucher tipo 1, con enfermedad moderada o leve. Es de administración oral. No tiene aprobación para su uso en pacientes pediátricos, ni en pacientes mayores de 70 años. Está contraindicado en embarazo y lactancia.

Su eficacia podría considerarse en casos en que la TRE tiene poca penetrancia, como en el caso de gaucheromas[20-21], utilizándose como terapia combinada, por su efecto de chaperona por tratarse de una molécula pequeña. En general se utiliza en pacientes con enfermedad de Gaucher leve o moderada, fundamentalmente con vías periféricas de difícil acceso. La vía de administración es oral, se manufactura en cápsulas de 100 mg y la dosis indicada es de 100 mg cada 8 horas.

Los efectos colaterales son el malestar gastrointestinal, con episodios de diarrea que suelen durar por varias semanas, requiriendo de dietas astringentes, temblores que suelen ir desapareciendo con el tratamiento. Se reporta la posibilidad de mantener las metas terapéuticas en pacientes con enfermedad moderada y buena adherencia al tratamiento.

En el 2015 se aprobó el **Eliglustad**[22]. Puede utilizarse a largo plazo en pacientes adultos, como continuación de TRE, o al inicio del tratamiento. Actúa por reducción de sustrato de la glucosilceramida sintetasa. Es un análogo de la ceramida y, por lo tanto, no tiene acción sobre las disacaridasas intestinales. Una particularidad de su uso es que debe determinarse su velocidad de metabolización por la vía del

CYP2D y, en menor medida, por la vía del CYP3A del citocromo P450.
Existen 4 tipos de metabolizadores: 1) pobre (lentos), 2) intermedios 3) rápidos (extensivos) y 4) ultrarrápidos.
No está aprobado para los metabolizadores ultrarrápidos, ya que no logran alcanzar niveles terapéuticos.
Las dosis de acuerdo al tipo de metabolismo serán:
- lento: 100 mg 1 vez por día
- intermedio 100 mg 2 veces por día
- rápido: 100 mg 2 veces por día.

Los efectos adversos son relativamente leves: cefalea (14%), artralgias (13%), rinofaringitis (12%) y diarrea 10%.
En la actualidad el eliglustad puede iniciarse como terapia en primera línea en pacientes adultos. Se desaconseja su uso en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca. En niños aún no tiene aprobación. Por los ensayos clínicos realizados para su aprobación, se reconoce que eliglustad es más efectivo que miglustad, por lo que puede utilizarse sin tratamiento previo de TRE. Se está ganado experiencia en su uso dado que, al ser el tratamiento de esta enfermedad crónico, de por vida, requiere de la evaluación de efectos a largo plazo.

Otras terapias

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas queda reservado sólo para pacientes particulares, que tienen compromiso importante de la enfermedad y que no logran la reversión de los síntomas con TRE[23,24].
Se encuentran en desarrollo la terapia génica[25], las chaperonas moleculares, pequeñas moléculas que inducen la actividad de las proteínas involucradas en el desarrollo de la enfermedad (aún en etapa previa a ensayos clínicos).

Conclusión

La terapia de reemplazo enzimático es de elección en pacientes pediátricos y adultos.
Los factores mandatorios para lograr éxito en el tratamiento son el comienzo temprano, a menos de 2 años de realizado el diagnóstico, y una adherencia adecuada, mantenida en el tiempo[26-27].

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

Bibliografía

1. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis and treatment of Gaucher's disease. Lancet. 2008;372:1263-1271.
2. Figueroa ML, Rosenbloom BE, Kay AC, Garver P, Thurston DW, Koziol JA, Gelbart T. A less costly regimen of alglucerase to treat Gaucher's disease. N Engl J Med. 1992;327:1632-1636.
3. Weinreb N.J, Goldbatt J, Villalobos J, Charrow J et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment . J Inherit Metab Dis. 2012;9528-4.
4. Weinreb N, Barranger J, Packman S, Prakash-Cheng A, Rosenbloom B, Sims K, angell J, Skrinar A, Pastores GM. Imiglucerase (Cerezyme®) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. Clin Genet. 2007;71:576-588.
5. Zimran A. Early achievement and maintenance of the therapeutic goals using velaglucerase alfa in type 1 Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis. 2011 Jan 15;46(1):119-23G.
6. González DE, Turkia HB, Lukina EA et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. Am J Hematol. 2013; 88:166-171.
7. Grabowski GA, Golembo M, Shaaltiel Y. Taliglucerase alfa: an enzyme replacement therapy using plant cell expression technology. Mol Genet Metab. 2014 May;112(1):1-8.
8. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC et.al. International Collaborative Gaucher Group (ICGG). Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. Semin Hematol. 2004 Oct;41(4 Suppl 5):15-22.
8. G, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, Zimran A. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. Am J Med. 2002 Aug 1;113(2):112-9.
9. Weinreb NJ, Goldblatt J, Villalobos J, Charrow J, Cole JA, Kerstenetzky M, vom Dahl S, Hollak C. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. J Inherit Metab Dis. 2013 May;36(3):543-53.
10. Zimran A, Altarescu G, Philips M et al. Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. Blood. 2010;115: 4651-468.
11. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC et al. International Collaborative Gaucher Group (ICGG). Gaucher disease type 1: revised recom-

mendations on evaluations and monitoring for adult patients. Semin Hematol. 2004 Oct;41(4 Suppl 5):15-22.

12. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, Grabowski GA, Mistry PK, Tylki-Szymanska A. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. Semin Hematol. 2004 Oct;41 (4 Suppl 5):4-14.
13. Anderson et al. Long-term effectiveness of enzyme replacement therapy in adults with Gaucher disease: results from the NCSLSD cohort study J Inherit Metab Dis. 2014 Nov;37(6):953-60.
14. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. J Pediatr. 2004; 144:112-20.
15. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, Grabowski GA, Mistry PK, Tylki-Szymanska A. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. Semin Hematol. 2004 Oct;41 (4 Suppl 5): 4-14.
16. Zimran A, Pastores GM, Tylki-Szymanska A et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglucerase. Am J Hematol. 2013;88:172-178.
17. Grabowski GA, Xu HY, Sun Y, Barnes et al. Comparative therapeutic effects of velaglucerase alfa and imiglucerase in a Gaucher mouse model. PLos One. 2010 May 20; 5(5):e10750.doi 10.1371.
18. Ben Turkia H, Gonzalez DE, Barton NW et al. Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. Am J Hematol. 2013;88:179-184.
19. Ficicioglu C. Review of miglustat for clinical management in Gaucher disease type 1. Ther Clin Risk Manag. 2008 Apr;4(2):425-31.
20. Zavesca summary of product characteristics, 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000435/WC500046726.pdf (accessed April 23, 2014).
21. Amato D, Patterson MA. Combined miglustat and enzyme replacement therapy in two patients with type 1 Gaucher disease: two case reports. J Med Case Rep. 2018;12(1):19.
22. Lukina E, Watman N, Dragosky M et al. Eliglustat, an investigational oral therapy for Gaucher disease type 1: phase 2 trial results after 4 years of treatment. Blood Cells Mol Dis. 2014; 53: 274-76.
23. Lee FS, Yen HJ, Niu DM et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treating severe lung involvement in Gaucher disease. Mol Genet Metab Rep. 2020;25:100652.
24. Machaczka M, Kämpe Björkvall C, Myhr-Eriksson K et al. Thirty years' experience of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Gaucher disease in SWEDEn. Bone Marrow Transplant. 2014;49:S317.
25. Dahl M, Doyle A, Olsson K, Mansson JE, Marques AR, Mirzaian M, Aerts JM, Ehinger M, Rothe M, Modlich U et al. La terapia génica lentiviral que utiliza promotores celulares cura la enfermedad de Gaucher tipo 1 en ratones. Mol. El r. Mermelada. Soc. Gene Ther. 2015; 23 : 835-844.
26. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C et al. A review of Gaucher disease, pathophysiology, clinical presentation and treatments. MG Int J Mol Sci. 2017 Feb 17;18(2):441.
27. Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, Zimran A, Hangartner TN. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. J Bone Miner Res. 2007 Jan;22(1):119-26.

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.

Manejo de situaciones especiales en PTI. Embarazo, inmunizaciones y anticoagulación

Management of special situations in ITP. Pregnancy, immunizations and anticoagulation.

Chuliber, Fernando

Hospital Italiano de Buenos Aires

fernando.chuliber@hospitalitaliano.org.ar

SIMPOSIO. CONTROVERSIAS DE MANEJO EN HEMOSTASIA.

Subcomisión de Hemostasia y trombosis

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 88-92
Octubre 2021

Palabras claves: PTI,
trombocitopenia inmune,
PTI inducida por vacunas.

Keywords: ITP,
immune thrombocytopenia,
vaccine-induced ITP.

Introducción

La trombocitopenia inmune (clásicamente conocida como PTI) es una entidad adquirida definida por una disminución del recuento de plaquetas de causa autoinmune[1]. Requiere para su diagnóstico un recuento de plaquetas menor a 100.000/mm3. Presenta una baja incidencia, estimada en 2 a 5 en 100.000 personas en la población general[2,3], y la mediana de edad al diagnóstico se encuentra entre los 50 y 55 años. En la PTI ocurre una desregulación inmunológica que involucra a los sistemas innato y adquirido, con la generación de respuestas celulares y humorales autoinmunes. El principal mecanismo fisiopatológico es la destrucción periférica de plaquetas y la inhibición de la megacariopoyesis mediada por auto-anticuerpos[4].

Se arriba al diagnóstico de PTI por la exclusión de otras causas de plaquetopenia. Su manifestación clínica cardinal es el sangrado, fundamentalmente de tipo cutáneo-mucoso[5], aunque puede transcurrir de manera asintomática. El grado de severidad de las hemorragias es variable y la correlación con el nivel de plaquetas no es constante. La astenia es otro de los síntomas frecuentes, en ocasiones subestimado, y puede causar alteraciones en la calidad de vida de los pacientes[6].

La PTI es una patología autoinmune heterogénea en su etiología, y aunque mayoritariamente no está asociada a otras entidades y se la denomina primaria, puede estar relacionada a un amplio abanico de enfermedades o condiciones, como las colagenopatías, infecciones crónicas y fármacos, entre otras[7].

El empleo de corticoides es la principal herramienta terapéutica, y si bien la respuesta inicial oscila entre el 60 y 80%, un porcentaje menor al 50% de los pacientes la sostienen luego de su discontinuación[8].

Según la evolución clínica, la PTI puede clasificarse en las siguientes fases: de reciente diagnóstico (< 3 meses), persistente (3-12 meses) y crónica (>12 meses). Un estudio epidemiológico francés mostró que el 66,7% de los pacientes adultos desarrollaban cuadros persistentes o crónicos[9]. Una proporción de

ellos requerirán terapias de segunda y subsiguientes líneas, habitualmente de alto costo, con impacto en el sistema sanitario, y resultados clínicos variables.
En los últimos años se publicaron distintas guías y recomendaciones internacionales y locales[10,11,12,13] para optimizar el abordaje diagnóstico y terapéutico de la PTI. Sin embargo, existen escenarios clínicos complejos que aún son controvertidos. En la presente revisión se pondrá el foco en algunos de ellos, principalmente en la PTI en el embarazo, la inducida por vacunas y, finalmente, en el manejo de los pacientes que requieren anticoagulación.

PTI en el embarazo

Alrededor del 1% de las embarazadas presentan un recuento de plaquetas menor a 100.000/mm^3[14]. En la tabla 1 se describen las principales causas de trombocitopenia en el embarazo. La causa más frecuente es la trombocitopenia gestacional, una entidad benigna, que debe ser diferenciada de etiologías de mayor severidad como la preeclampsia o el HELLP. La PTI está en el grupo de las etiologías minoritarias, y afecta de 1 a 10/10.000 embarazadas[15]. Existen dos posibles escenarios clínicos: debut de la PTI durante del embarazo o exacerbación/recaída de una PTI preexistente. El principal diagnóstico diferencial es la trombocitopenia gestacional, la cual suele ser leve (recuento no menor a 75.000/mm^3) y de aparición en el tercer trimestre (Tabla 2).
Las hemorragias severas no son frecuentes en las embarazadas con PTI, y se postula que tal condición estaría relacionada con los cambios pro-coagulantes de la gestación[12]. Se estimó que entre el 12 y el 28% de los neonatos de madres con PTI pueden

Tabla 1. Causas e incidencias relativas de trombocitopenia del embarazo

PTI específicas del embarazo
Trombocitopenia aislada
Trombocitopenia gestacional (70-80%)
Trombocitopenia asociada a alteraciones sistémicas
Preeclampsia (15-20%)
HELLP (<1%)
Hígado graso agudo del embarazo (<1%)
Trombocitopenias no específicas del embarazo
Trombocitopenia aislada
PTI primaria (1-4%)
PTI secundaria (< 1%)
Trombocitopenia inducida por fármacos (< 1%)
Trombocitopenia asociada a alteraciones sistémicas
PTT/SUH (< 1%)
Lupus eritematoso sistémico (< 1%)
Infecciones virales (< 1%)
Deficiencias nutricionales (< 1%)
Síndrome antifosfolipídico (< 1%)

Adaptado de Gernsheimer y colaboradores[14]

Tabla 2. Diferencias entre PTI en el embarazo y trombocitopenia gestacional

	Trombocitopenia gestacional	**PTI**
Momento de aparición	Finales del segundo trimestre y tercer trimestre	Durante todo el embarazo
Recuento de plaquetas/mm^3	>50	Variable
Trombocitopenia del neonato	No	Posible
Trombocitopenia luego del embarazo	No	Posible

experimentar trombocitopenia por pasaje transplacentario de anticuerpos, aunque el riesgo de sangrado mayor es bajo, menor al 1% en el caso de la hemorragia intracraneal[16] El diagnóstico, al igual que en las personas no gestantes, es de exclusión, y los estudios complementarios deben ser los habituales.

Aproximadamente el 30% de las gestantes con PTI requerirán tratamiento[15]. Las guías recomiendan iniciar el tratamiento con un recuento de plaquetas menor a 30.000 ml/mm^3, o con un nivel mayor ante un sangrado clínicamente relevante[11] o la proximidad de un procedimiento invasivo. Las principales opciones terapéuticas son los corticoides y la inmunoglobulina G endovenosa (IGEV). No existen estudios controlados que hayan comparado ambas terapéuticas, y estudios retrospectivos mostraron una eficacia similar[17]. Debido a la inexistencia de ventajas de uno sobre otro tratamiento en cuanto a la calidad de evidencia, la elección se fundamenta generalmente en el perfil de efectos adversos, los costos, la proximidad al parto y la elección del paciente y del profesional actuante[16]. No hay consenso respecto a la elección del tipo de corticoide. No se recomienda la dexametasona por su pasaje placentario. Habitualmente se utiliza meprednisona en dosis de 1 mg/kg, aunque algunas guías proponen iniciar con dosis menores (entre 20 y 40 mg día), para reducir los efectos adversos[11].

La terapia de segunda línea no está correctamente establecida. En pacientes sin respuesta a los corticoides orales, puede utilizarse la combinación de metilprednisolona más IGEV o azatioprina. Este último agente y la ciclosporina, han sido utilizados durante muchos años como monoterapia de segunda línea[14]. El rituximab no está recomendado por su capacidad para atravesar la placenta y el riesgo de linfopenia neonatal.

Aún no se ha establecido la seguridad de los agonistas del receptor de la trombopoyetina (ARTPO). Eltrombopag y romiplostim tienen la capacidad de atravesar la barrera placentaria. Actualmente no son recomendados en embarazadas. Un estudio observacional multicéntrico retrospectivo de pocos pacientes encontró buenos resultados en eficacia y perfil de efectos adversos[18]. Las recomendaciones del Grupo de Trabajo Internacional del 2019 indican que pueden considerarse los ARTPO en los embarazos avanzados cuando otros tratamientos han fallado, aunque remarcan que la información disponible es limitada.

El parto vaginal o la cesárea son instancias de mayor riesgo de sangrado. Por tal motivo deben afrontarse con niveles de plaquetas mayores a 50.000/mm^3, aunque conteos superiores a 30.000/mm^3, pueden ser seguros para la vía vaginal[16]. Por otro lado, para la anestesia neuroaxial es requerido un nivel mayor a 70.000/mm^3, aunque valores entre 50 y 70.000/mm^3 pueden ser considerados. En aquellas pacientes que presenten recuentos de plaquetas inferiores de los necesarios y no estén realizando tratamiento, un curso corto de corticoides (1-2 semanas) o IGEV pueden optimizar los valores para alcanzar los requerimientos. En ocasiones, es necesario transfundir plaquetas[14].

El neonato debe ser evaluado por riesgo de PTI con un conteo de plaquetas inmediatamente al nacimiento y con una periodicidad que dependerá del nivel de plaquetas hallado. Ante recuentos menores de 50.000/mm^3 las guías proponen la realización de ultrasonido transcraneal para detectar sangrado[11].

PTI inducida por vacunas

Previamente se ha descripto que las vacunas pueden originar PTI, aunque de manera infrecuente. Han sido publicados reportes con distintos tipos, como la triple viral (SPR), anti-influenza, difteria-tétano y anti hepatitis B, entre otras. Algunos estudios estimaron la incidencia en 0,15 por millones de vacunados. En el caso de la SPR la incidencia descripta ha sido marcadamente mayor -20 por millón de niños y adolescentes-[12], pero un meta-análisis de Cochrane demostró que era menor que el riesgo de PTI por las infecciones de los virus prevenidos por esas vacunas. Sin embargo, la asociación está sujeta a controversias, debido a que autores proponen que la incidencia no es mayor a la de la población general, y que podrían ser fenómenos coincidentes. En esa misma línea, un estudio interesante de casos y controles en pacientes adultos no demostró asociación entre las inmunizaciones y el desarrollo de PTI[19]. Además, existe controversia respecto al riesgo de exacerbación en los pacientes con PTI crónica.

Habitualmente la PTI inducida por vacuna se desarrolla en las 4 semanas posteriores a la inoculación. Se postula que el principal mecanismo fisiopatológico es el mimetismo molecular, aunque aún resta mucho por dilucidar. El péptido hemaglutinina de la vacuna anti-influenza es similar a antígenos

plaquetarios, y podría explicar los casos de PTI por esa vacuna. También, los adyuvantes, como el hidróxido de aluminio o el fosfato, tienen capacidad inmunogénica y podrían ser los causales[19].

En los últimos meses se han reportados casos de PTI asociado a vacunas anti-COVID-19. Por el alto impacto socio-sanitario de la pandemia y la necesidad imperiosa de la vacunación, los ojos se han posado en este posible efecto adverso. El sistema de reporte internacional de efectos adversos en vacunas documentó casos de PTI inducidas anti-COVID-19, con menos de 100 casos hasta julio de 2021, y predominio de las vacunas de Moderna y Pfizer[20]. A su vez, se reportaron casos con la vacuna de Astrazeneca, y un grupo de investigadores estimaron la incidencia de PTI por este tipo de vacunas en 1,13 por 100.000 dosis[21].

Un estudio interesante evaluó a 52 pacientes con PTI crónica vacunados para COVID-19 (Johnson & Johnson, Moderna o Pfizer). El 12% (6 pacientes), presentaron exacerbación clínica y analítica (con los 3 tipos de vacunas incluidas), entre el segundo y quinto día luego de la inoculación. En ese grupo, las plaquetas descendieron un 96%, con una mediana de 7.000/mm^3. Cinco de los pacientes tuvieron respuesta con corticoides +/- IGEV, la mayoría rápidamente, logrando un recuento mayor a 30.000/mm^3 con una mediana de 3 días. De los 6 pacientes con PTI, 2 fueron identificados luego de la segunda dosis. Los 4 restantes, que presentaron PTI luego de la primera dosis, no fueron sometidos a una nueva dosis de la vacuna[22].

El tratamiento de la PTI inducida por vacunas no está correctamente establecido, aunque probablemente no difiera de la terapia estándar asociado a la eliminación del agente causal.

Los pacientes con PTI crónica que serán vacunados para COVID-19, podrán ser monitoreados entre los 3 a 7 días post-vacunación, fundamentalmente aquéllos con antecedente de PTI vaccinal, alto riesgo de sangrado o bajo terapia anticoagulante, considerándose también los casos en los que el paciente exprese preocupación ante una posible exacerbación.

La decisión de una nueva dosis de vacuna anti-COVID-19 debe ser valorada individualmente y de manera interdisciplinaria. Puede considerarse cambiar el tipo de vacuna.

Finalmente, es indispensable plantear como diagnóstico diferencial la trombocitopenia trombótica inducida por inmunización (TTS o VITT), por la gravedad del mismo y el distinto enfoque terapéutico.

PTI y anticoagulación

La anticoagulación en los pacientes con PTI constituye un verdadero desafío clínico, y su abordaje debe ser individualizado, dado que existe un doble riesgo: sangrado y/o trombosis. Las condiciones que requieren anticoagulación son prevalentes en la población general, destacándose la fibrilación auricular y la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), y pueden pre-existir al diagnóstico de PTI. Por otro lado, existe evidencia que indica que los pacientes con PTI tienen mayor riesgo que la población general de desarrollar complicaciones trombóticas. Este hallazgo ha sido asociado a un amplio espectro de factores: la hiper-reactividad de las plaquetas "jóvenes", la presencia de anticuerpos anti-fosfolipídicos, la inmovilización de la internación y, fundamentalmente, terapias tales como los corticoides en altas dosis, la IGEV, ARTPO o la esplenectomía[23]. La complicación trombótica puede ocurrir aun con niveles de plaquetas menores a 50.000/ mm^3.

Un estudio francés retrospectivo y multicéntrico incluyó a 49 pacientes con PTI y ETV (66 eventos trombóticos). El 40% de ellos presentaban inhibidor lúpico positivo. Diez de los eventos trombóticos (8 pacientes) se desarrollaron con un recuento de plaquetas menor a 50.000/mm^3. Aproximadamente el 60% de los pacientes presentaban algún otro factor de riesgo para ETV. De manera interesante, el 27% tuvo recurrencia trombótica. En los pacientes con un recuento de plaquetas menor a 50.000/mm^3 se realizó terapia para PTI concomitantemente a la anticoagulación, inclusive 3 pacientes con plaquetas menores a 30.000/mm^3 recibieron ésta última sin hallarse complicaciones hemorrágicas[24].

En los pacientes con PTI y ETV con sangrado mayor activo debe diferirse la anticoagulación. Existe consenso en evitar también la anticoagulación en pacientes con un recuento menor de 50.000/mm^3 hasta que la respuesta a la terapia de la PTI permita superar el mencionado nivel. En los pacientes con un recuento de plaquetas entre 30 y 50.000 puede considerarse utilizar transitoriamente "dosis intermedias" de heparina no fraccionada en infusión continua en los pacientes internados, o heparinas de bajo peso molecular, teniendo en cuenta si existen otros factores de riesgo de sangrado. En aquellos pacientes

con trombosis venosa profunda en miembros inferiores aguda y contraindicación de anticoagulación por plaquetopenia persistente, puede considerarse la inserción de un filtro de vena cava inferior.

Comentarios finales

En la PTI se presentan escenarios clínicos complejos, cuyo abordaje diagnóstico y terapéutico debe ser individualizado e interdisciplinario.

En la PTI del embarazo resulta esencial diferenciarla de otras causas de trombocitopenia, algunas de ellas son benignas como la trombocitopenia gestacional, pero otras son potencialmente graves. Las terapias de segunda línea no están definitivamente establecidas, y la elección debe basarse en el riesgo/beneficio materno-fetal.

La PTI inducida por vacunas adquirió una mayor relevancia por las masivas campañas de vacunación anti-COVID-19. La información se encuentra en desarrollo, aunque la incidencia de estos eventos inmunes es extremadamente baja.

Finalmente, la anticoagulación en pacientes con PTI es sumamente compleja y requiere un abordaje clínico dinámico.

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

Bibliografía

1. Mingot-Castellano ME, Román MTÁ, Fernández Fuertes LF, et al. Management of adult patients with primary immune thrombocytopenia (itp) in clinical practice: A consensus approach of the Spanish itp expert group. Adv Hematol. 2019;2019.
2. Marieke Schoonen W, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the general practice research database. Br J Haematol. 2009;145(2):235-244.
3. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: A population-based study and literature review. Eur J Haematol. 2009;83(2):83-89
4. Audia S, Mahévas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. Autoimmun Rev. 2017;16(6):620-632.
5. Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia. Hamostaseologie. 2019;39(3):238-249.
6. Cooper N, Kruse A, Kruse C, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISh): Impact of ITP on health-related quality of life. Am J Hematol. 2020;(September 2020):199-207.
7. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: Pathogenic and clinical diversity. Blood. 2009;113(26):6511-6521.
8. Frederiksen H, Ghanima W. Response of first line treatment with corticosteroids in a population-based cohort of adults with primary immune thrombocytopenia. Eur J Intern Med. 2017;37:e23-e25.
9. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: A nationwide population-based study in France. Blood. 2014;124(22):3308-3315.
10. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-3866.
11. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817.
12. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, et al. Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat. 2018;41(Suppl 5):1-30.
13. No S. Hemostasia Y Trombosis : Trombosis Hemostasia Y Trombosis : Trombosis. 2000;136(2):211-214.
14. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. Blood. 2013;121(1):38-47.
15. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood. 2003;102(13):4306-4311.
16. Eslick R, McLintock C. Managing ITP and thrombocytopenia in pregnancy. Platelets. 2020;31(3):300-306.
17. Sun D, Shehata N, Ye XY, et al. Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy. Blood. 2016;128(10):1329-1335.
18. Michel M, Ruggeri M, Gonzalez-Lopez TJ, et al. Use of thrombopoietin receptor agonists for immune thrombocytopenia in pregnancy: Results from a multicenter study. Blood. 2020;136(26):3056-3161.
19. Saudagar V, Patil S, Goh S, Pothiawala S. Vigilance regarding immune thrombocytopenic purpura after COVID-19 vaccine. Ir J Med Sci. 2021;(0123456789):2-3.
20. NEJM Journal Watch (2021) Officials investigating reports of thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. https://www.jwatch.org/fw117502/2021/02/08/officialsinvestigatingreports-thrombocytopenia-after
21. Wise J. Covid-19: AstraZeneca vaccine linked with small risk of ITP, real world data show. BMJ. 2021;373(June):n1489.
22. Kuter DJ. Exacerbation of immune thrombocytopenia following COVID-19 vaccination. Br J Haematol. Published online 2021.
23. Matzdorff A, Beer JH. Immune thrombocytopenia patients requiring anticoagulation-maneuvering between scylla and charybdis. Semin Hematol. 2013;50(SUPPL.1):83-88.
24. Le Guenno G, Guieze R, Audia S, et al. Characteristics, risk factors and management of venous thromboembolism in immune thrombocytopenia: a retrospective multicentre study. Intern Med J. 2019;49(9):1154-1162.

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.

Novedades en linfomas para llevar a la práctica diaria de EHA y Lugano 2021 Linfomas indolentes, linfoma del manto, linfoma primario mediastinal y linfoma de Hodgkin

Developments in lymphomas to be taken to our daily practice from EHA and Lugano 2021. Indolent lymphomas, mantle cell lymphoma, primary mediastinal lymphoma and Hodgkin lymphoma

Kalmus, Mariana[1]; Pereyra, Patricio Hernán[2]; Pavlovsky, Astrid[3]; Cugliari, María Silvana[4]

[1] Hospital Italiano de Buenos Aires
[2] Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas
[3] FUNDALEU - Centro Hematología Pavlovsky - GATLA
[4] Instituto de Oncología Ángel Roffo - Universidad de Buenos Aires

mariana.kalmus@hospitalitaliano.org.ar
patriciohernanpereyra@gmail.com
astridp@intramed.net
mscugliari@institutoroffo.uba.ar

NOVEDADES EN LINFOMAS PARA LLEVAR A LA PRÁCTICA DIARIA. EHA Y LUGANO 2021

Subcomisión de Linfomas

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 93-112
Octubre 2021

LINFOMAS INDOLENTES

Kalmus, Mariana

Palabras claves: linfoma folicular, linfoma MALT, rituximab mantenimiento.

Keywords: follicular lymphoma, MALT lymphoma, rituximab maintenance.

Los linfomas indolentes se caracterizan por presentar un curso clínico crónico e insidioso, con una historia natural de recaídas y tiempos libres de progresión entre recaídas que tienden a acortarse progresivamente, y exceptuando los casos de enfermedad localizada y baja carga tumoral, son considerados en su mayoría incurables. Debido a estas características, los pacientes con linfomas indolentes suelen convivir varios años con la enfermedad[(1)]. Por lo tanto, es prioritario en el manejo de estas entidades buscar estrategias que maximicen el tiempo y calidad de vida y minimicen la toxicidad. Teniendo en cuenta esta premisa, resulta especialmente interesante la posibilidad de utilizar en estos pacientes una terapia de mantenimiento que permita prolongar el tiempo libre de enfermedad, mejorar la calidad de vida, demorar la necesidad de utilizar drogas citotóxicas y, eventualmente, prolongar la supervivencia.

Desde hace ya casi 20 años se viene estudiando el uso de anticuerpos monoclonales anti CD20, principalmente rituximab (R), como terapia de mantenimiento en linfomas indolentes en distintos escenarios[(2)].

En cuanto al rol de esta estrategia en el linfoma folicular (LF) en primera línea luego de inducción con inmunoquimioterapia, el estudio pivotal PRIMA que incluyó más de 1000 pacientes confirmó que el

mantenimiento con rituximab (RM) en dicho escenario se asocia a un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión (SLP) (SLP a 3 años 74,9% en el grupo RM vs 57,6% en el grupo en observación, p < 0,0001)[3], efecto que se mantiene aún a largo plazo tras un seguimiento de 9 años, sin toxicidad adicional, aunque sin impacto significativo en la supervivencia global (SG)[4]. Esta conclusión fue respaldada recientemente por el estudio prospectivo alemán GLSG-OSHO70, en el que también se comparó RM versus observación luego de inmunoquimioterapia en 200 pacientes con LF sin tratamiento previo[5]. Sin embargo, en ambos estudios todos los pacientes recibieron tratamiento de inducción con esquema RCHOP o símil-RCHOP, por lo que no es claro poder extrapolar estos datos a otros esquemas de inmunoquimioterapia.

En el ensayo BRIGHT, en el que se incluyeron pacientes tratados con R-bendamustina, RCHOP y RCVP (estudio de no inferioridad comparativo entre esquemas de tratamiento en primera línea en linfomas indolentes), el mantenimiento con rituximab se asoció a un aumento tanto en la SLP como en la SG, pero su interpretación es complicada, dado que la decisión de realizar o no mantenimiento fue definida a discreción del investigador y no en forma randomizada[6]. Un trabajo retrospectivo multicéntrico norteamericano mostró aumento significativo en la duración de la respuesta con RM en pacientes tratados en primera línea con R-bendamustina y que alcanzaron sólo remisión parcial luego de 4 o más ciclos (aunque sin beneficio en los que obtuvieron remisión completa)[7] y otro estudio retrospectivo de la vida real que incluyó 2200 pacientes tratados en primera línea con RCHOP, RCVP, R-bendamustina o R monoterapia, mostró un impacto significativo en la SG a favor de los pacientes que recibieron RM[8]. Sin embargo, estas observaciones no pudieron confirmarse aún en forma prospectiva.

De lo expuesto se desprende que, a pesar de numerosos ensayos clínicos y publicaciones, algunos interrogantes relacionados con la utilización de la terapia de mantenimiento en LF aún no han sido debidamente respondidos. Su impacto en la SG, la indicación generalizada en forma estándar versus adaptada según el riesgo, y su rol en los pacientes tratados en primera línea con bendamustina son algunas de las cuestiones principales que continúan siendo objeto de debate hasta hoy.

FOLL12 TRIAL: mantenimiento adaptado a la respuesta luego de tratamiento de inducción en linfoma folicular[9]

Este estudio de no inferioridad, multicéntrico, randomizado, de fase III conducido por la *Fondazione Italiana Linfomi* compara el mantenimiento estándar vs el mantenimiento adaptado a la respuesta a la inmunoquimioterapia de inducción en pacientes con LF. El objetivo final primario planteado es la SLP a 3 años. Se incluyeron pacientes con LF grado 1 a 3A, estadíos II a IV, sin tratamiento previo y con alta carga tumoral (con indicación de tratamiento). Todos los pacientes recibieron inmunoquimioterapia de inducción con RCHOP o R-bendamustina por 6 ciclos, seguido de 2 dosis adicionales de rituximab. Los pacientes en la rama estándar recibieron mantenimiento con rituximab cada 2 meses por 2 años. Los pacientes en la rama experimental fueron manejados en función de la respuesta metabólica y molecular alcanzadas: aquellos con respuesta metabólica y molecular completas quedaron en observación, en respuesta metabólica completa (RMC) pero enfermedad mínima residual (EMR) positiva recibieron 4 dosis de rituximab semanal, y los pacientes en remisión parcial recibieron consolidación con 90Y ibritumomab tiuxetan seguido de mantenimiento estándar con rituximab. Los pacientes que no alcanzaron al menos remisión parcial fueron excluidos del estudio.

S. Luminari presentó en esta oportunidad los resultados tras una mediana de seguimiento de 53 meses e incluyendo un análisis de subgrupos. De los 807 pacientes incluidos, se analizaron 712 que alcanzaron al menos respuesta parcial. Los pacientes en la rama estándar tuvieron una SLP significativamente superior en comparación con la rama experimental (SLP a 5 años 76% vs 61%, p < 0,001) (Figura 1) y esta observación fue confirmada en el estudio de subgrupos (Figura 2): pacientes en RMC con EMR- (N = 299: 80% vs 66%; p <0,001); RMC con EMR+ (N = 76: 84% vs 36%; p <0,001); en los pacientes que no alcanzaron RMC no se observó diferencia en la SLP entre ambas ramas (N = 65: 41% vs 50%; p = 0,277). Aun más, al analizar en función del tratamiento de inducción, la SLP fue significativamente superior en la rama estándar tanto en los pacientes tratados con R-CHOP como con R-bendamustina (Figura 3). La SG a 5 años fue 96% y 94% en las ramas estándar y experimental, respectivamente (p = 0,241).

En conclusión, los resultados de FOLL12 muestran

Figura 1. Resultados actualizados de FOLL12

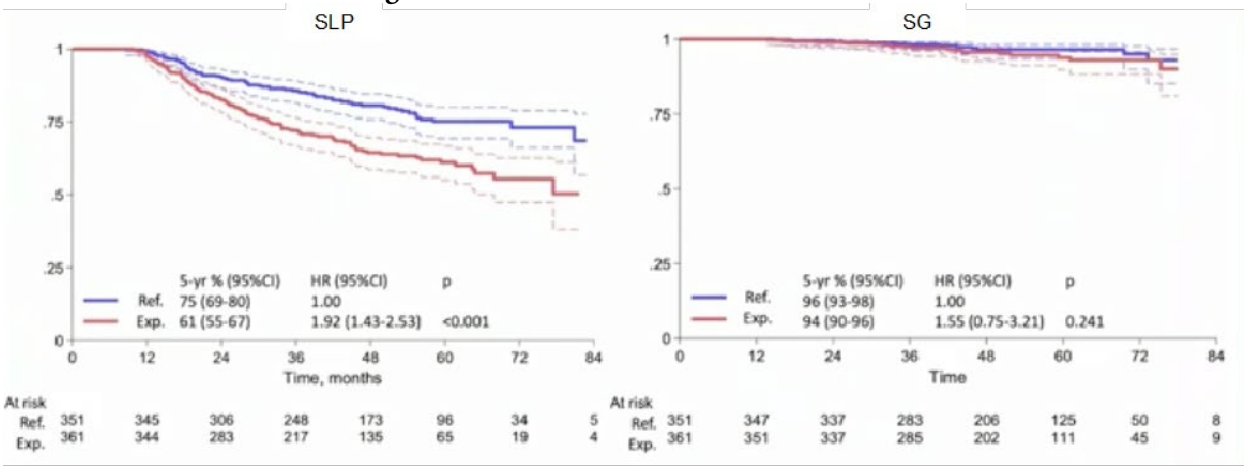
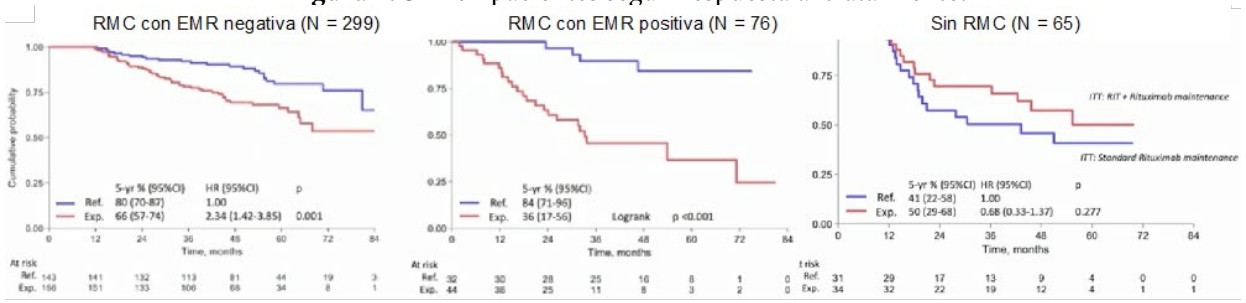
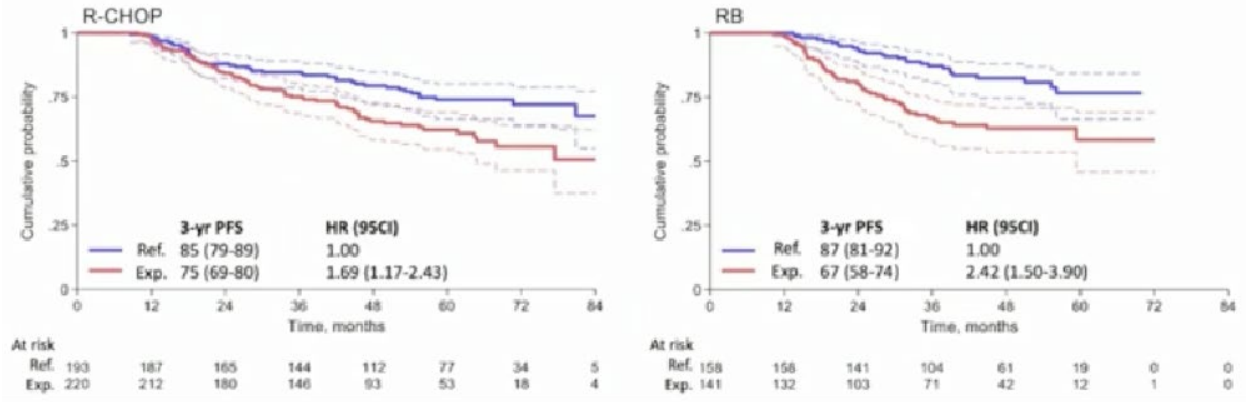


Figura 2. SLP en pacientes según respuesta al tratamiento.



RMC: respuesta metabólica completa definida por PET-TC score Deauville 1-3
EMR: enfermedad mínima residual evaluada por t(14;18) por PCR en médula ósea o sangre periférica
RIT: radioinmunoterapia

Figura 3. SLP por rama según esquema de inmunoquimioterapia de inducción.



que la estrategia basada en la respuesta metabólica y molecular al tratamiento de inducción es inferior en términos de SLP comparado con el mantenimiento estándar con rituximab, en todos los pacientes y en todos los subgrupos. En este sentido, respalda los hallazgos del estudio PRIMA, en el que el beneficio en la SLP de los pacientes tratados con R mantenimiento fue independiente de la respuesta alcanzada post inducción[3].

Este trabajo ejemplifica los aportes que pueden brindar los estudios aun con resultados negativos. En primer término, FOLL12 indica que, con los esquemas de tratamiento actuales, no es posible prescindir del mantenimiento estándar con rituximab sin un impacto negativo en términos de SLP en todos los pacientes y subgrupos. Incluso aporta evidencia indirecta que sugiere beneficio del mantenimiento con rituximab aun luego de la inducción con R-bendamustina. En segundo término, en relación con el intento de op-

timizar el tratamiento del LF en primera línea y la búsqueda de una terapia adaptada al riesgo, da pie a dirigir esfuerzos futuros en identificar factores más tempranos que permitan discriminar qué pacientes podrían beneficiarse de escalar o reducir la intensidad del tratamiento estándar actual y tal vez a poner el énfasis en hacer el ajuste o la adaptación en la "columna vertebral" *(backbone)* de la quimioterapia, dejando la inmunoterapia constante.

Debido a su menor prevalencia, en otros linfomas indolentes distintos del linfoma folicular, la evidencia es mucho más escasa y habitualmente enmarcada dentro de estudios que incluyen pacientes con linfomas de bajo grado en general y en el cual cada subtipo histológico puede estar poco representado, entre ellos el linfoma de la zona marginal tipo MALT.

El estudio RESORT (E4402) comparó RM versus re-tratamiento con R ante recaída en pacientes con linfoma indolente. En la evaluación de los 131 pacientes con linfoma no-folicular, entre los que se incluyeron 71 con linfoma de la zona marginal (LZM), se demostró aumento significativo en el tiempo a la falla del tratamiento y en la mediana de tiempo al siguiente tratamiento citotóxico en la rama que recibió RM, aunque sin beneficio en SG[10]. El grupo coreano CISL evaluó en un estudio fase II el tratamiento con R-CVP seguido de RM en pacientes con LZM avanzado. Se incluyeron 45 pacientes, 67% de ellos con linfoma MALT, y se observó una SLP a 3 años de 81% con un perfil de toxicidad aceptable[11], lo cual sugiere beneficio de RM si se compara con la SLP a 3 años de 59% observado en un trabajo con R-CVP sin mantenimiento, conducido por el mismo grupo de estudio unos años antes[12].

Más allá de estos datos, hasta la fecha ningún estudio prospectivo había evaluado el rol de RM exclusivamente en el subgrupo de pacientes con linfoma MALT.

IELSG38: R mantenimiento en linfoma MALT[13]

Como precedente, el IELSG19 fue el primer estudio prospectivo randomizado que evaluó el tratamiento sistémico del linfoma MALT. El tratamiento con R-clorambucilo se asoció a un aumento significativo en la tasa de respuesta, la SLE y la SLP en comparación con clorambucilo o rituximab como monoterapias (SLE a 5 años 51% en la rama tratada con clorambucilo monoterapia, 50% con rituximab, 68% con la combinación, p = 0,0009)[14], avalando su uso como tratamiento de primera línea en linfoma MALT avanzado.

En el presente estudio fase II, multicéntrico, de rama única, se plantearon como objetivos evaluar la actividad y seguridad de R subcutáneo y evaluar el rol del mantenimiento con R en el linfoma MALT. Se incluyeron pacientes adultos con linfoma MALT CD20+, de novo o recaídos luego de tratamiento local (cirugía, radioterapia o antibióticos). Se realizó inducción con R-clorambucilo, una primera fase con clorambucilo diario + R endovenoso semanal por 4 dosis y una segunda fase con clorambucilo en días 1-14 cada 28 días + R subcutáneo mensual por 4 dosis. Los pacientes que tuvieron al menos enfermedad estable pasaron a RM subcutáneo bimensual por 2 años. El objetivo final primario planteado fue la tasa de RC a 6 meses, y los objetivos finales secundarios la tasa de RG, la duración de respuesta, la SLE, SLP y SG a 5 años y la seguridad. Se incluyeron 112 pacientes, con una mediana de edad de 65 años, 56% en estadios III-IV, 71% con MALT-IPI intermedio/alto y 24% había recibido terapia local previa. Las localizaciones más frecuentes correspondieron a MALT gástrico (32%), pulmonar (14%), de órbita (14%) y de glándulas salivales (11%). Los efectos adversos más frecuentes fueron hematológicos, incluyendo 40% de pacientes con neutropenia grado ≥3. La tasa de RC a los 6 meses fue del 53% y la misma fue *in crescendo* a lo largo del estudio (Figura 4). Se observó a 5 años SLE 76%, SLP 86% y SG 93%. A pesar de las diferencias en las poblaciones incluidas y de que la tasa de RC a 6 meses es inferior que en la cohorte del IELSG19, la SLP a 5 años es mayor en el estudio actual (Figura 5). El MALT-IPI no mostró impacto en la SLP en este estudio, a diferencia de la discriminación en 3 grupos de riesgo en IELSG19.

En conclusión, este trabajo mostró que la combinación de R-clorambucilo seguido de RM provee control de enfermedad a largo plazo en la mayoría de los pacientes, con un perfil de seguridad aceptable. Si bien no se trata de un estudio controlado randomizado, a partir de estos resultados de eficacia y seguridad asociados a la mejoría en la SLP a 5 años en comparación indirecta con IELSG19, parece al menos razonable adoptar la estrategia de mantenimiento con rituximab en pacientes con linfoma MALT. Son necesarios nuevos estudios prospectivos para confirmarlo, y para definir si el beneficio de la terapia de mantenimiento puede extrapolarse también a la inducción con otros esquemas de tratamiento.

Figura 4. Tasa de remisión completa a lo largo del estudio (N=112)

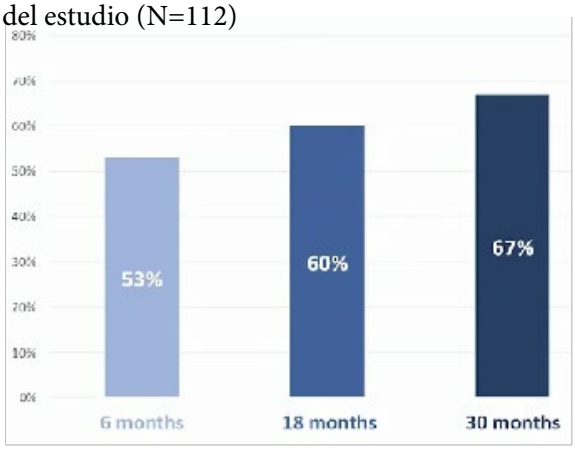


Figura 5. Sobrevida libre de progresión



Bibliografía

1. Tees M, Flinn I. Maintenance Therapies in Indolent Lymphomas: should Recent Data Change the Standard of Care? Curr. Treat. Options in Oncol. 2017; 18:16.
2. Hainsworth JD, Litchy S, Burris 3rd HA y col. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2002; 20(20):4261-7.
3. Salles G, Seymour JF, Offner F y col. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2010; 377: 42-51.
4. Bachy E, Seymour JF, Feugier P y col. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. J Clin Oncol. 2009; 37:2815-2824.
5. Hirt C, Hoster E, Unterhalt M y col. Rituximab Maintenance Versus Observation After Immunochemotherapy (R-CHOP, R-MCP, and R-FCM) in Untreated Follicular Lymphoma Patients: A Randomized Trial of the Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie and the German Low-Grade Lymphoma Study Group. HemaSphere. 2021; 5:7(e600).
6. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS y col. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood. 2014;123(19):2944-2952.
7. Hill BT, Nastoupil L, Winter AM y col. Maintenance rituximab or observation after frontline treatment with bendamustine-rituximab for follicular lymphoma. British Journal of Haematology. 2019; 184, 524-535.
8. Halwani AS, Rasmussen KM, Patil V y col. Maintenance rituximab in Veterans with follicular lymphoma. Cancer Medicine. 2020; 9:7537-7547.
9. Luminari S, Galimberti S, Versari A y col. Response adapted post induction therapy in follicular lymphoma: updated results of the FOLL12 trial by the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). International Conference of Malignant Lymphoma (Lugano) 2021; oral presentation O80.
10. Williams ME, Hong F, Gascoyne RD y col. Rituximab extended schedule or retreatment trial for low tumour burden non-follicular indolent B-cell non-Hodgkin lymphomas: Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402. British Journal of Haematology. 2016; 173, 867-875.
11. Oh SY, Kim WS, Kim JS y col. Phase II study of R-CVP followed by rituximab maintenance therapy for patients with advanced marginal zone lymphoma: consortium for improving survival of lymphoma (CISL) study. Cancer Commun. 2019; 39:58.
12. Kang, HJ, Kim WS, Kim SJ y col. Phase II trial of rituximab plus CVP combination chemotherapy for advanced stage marginal zone lymphoma as a first-line therapy: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study. Ann Hematol. 2012; 91, 543-551.
13. Pirosa MC, Orsucci L, Feugier P y col. Phase II trial of rituximab plus chlorambucil followed by a 2-year subcutaneous rituximab maintenance in MALT lymphoma patientis (IELSG38). International Conference of Malignant Lymphoma (Lugano) 2021; oral presentation O79.
14. Zucca E, Conconi A, Martinelli G y col. Final Results of the IELSG-19 Randomized Trial of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Improved Event-Free and Progression-Free Survival With Rituximab Plus Chlorambucil Versus Either Chlorambucil or Rituximab Monotherapy. J Clin Oncol. 2017; 35:1905-1912.

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

LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO: TERAPIAS DIANA EN RECAÍDA

Pereyra, Patricio Hernán

Palabras claves: linfoma del manto, recaído/refractario, terapias diana.

Keywords: mantle cell lymphoma, relapsed/refractory, molecular targeted therapies.

El linfoma de células del manto (LCM) es una neoplasia infrecuente que representa el 3-10% de los linfomas no Hodgkin y cuyo evento genético primario es la translocación (11;14) que conduce a la sobreexpresión nuclear de ciclina D1[1,2]. Existen casos ciclina D1-negativos con rearreglos de ciclina D2 o D3 en los cuales la sobreexpresión del *SOX11* es de utilidad diagnóstica[3]. La edad media al diagnóstico es de 65 años, con una prevalencia mayor en hombres (2.5 a 1), comprometiendo ganglios linfáticos en múltiples sitios (frecuentemente estadíos III y IV de Ann Arbor al diagnóstico)[4]. Tiene un comportamiento heterogéneo, desde una enfermedad indolente sin requerimiento terapéutico por años (variante no-nodal o leucémica) hasta formas muy agresivas con refractariedad y/o recaídas frecuentes (variante nodal o clásica)[5,6]. El *"MCL International Prognostic Index"* (MIPI) establece a la edad, el estado funcional, la LDH y el recuento leucocitario, como variables pronósticas[7]. Existen otros marcadores pronósticos independientes, la tasa de proliferación celular (Ki67) y la mutación del p53/del(17p) que, junto a la morfología blastoide, definen una biología de alto riesgo con sobrevidas globales (SG) y libre de tratamiento (SLT) más cortas. Otras variables de mal pronóstico incluyen mutaciones en los genes *CDKN2A, NOTCH, KMT2D* y *MYC*[8].

El tratamiento estándar de primera línea consiste en inmunoquimioterapia de acuerdo con la edad del paciente, su estado funcional y la posibilidad clínica del trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (TAPH). El agregado de altas dosis de citarabina (AD-ARAC) en la inducción prolonga la remisión, y el mantenimiento con rituximab luego del TAPH, la sobrevida global (SG)[9,10]. Una subpoblación de pacientes con LCM presentará la variante leucémica, la cual se asocia a mayor sobrevida que la clásica, pudiendo ser observado en el tiempo, evitando así el sobretratamiento y la toxicidad de la quimioterapia (Figura 1)[11,12].

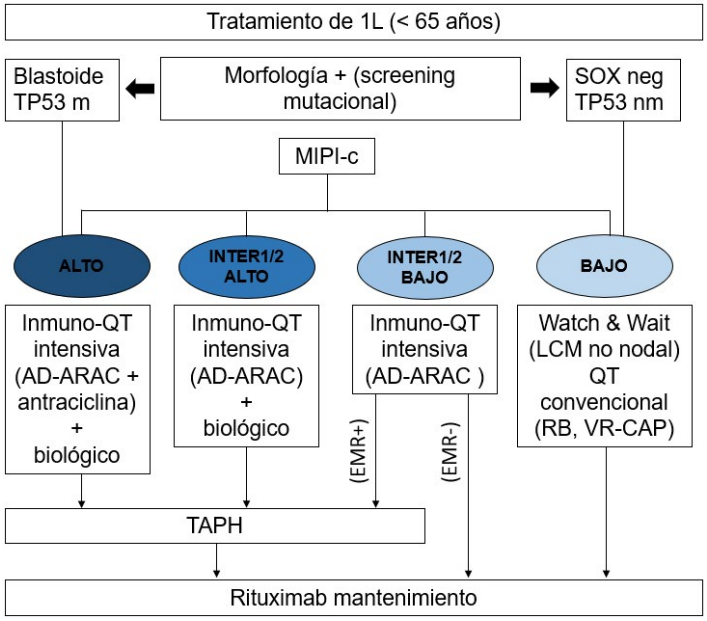
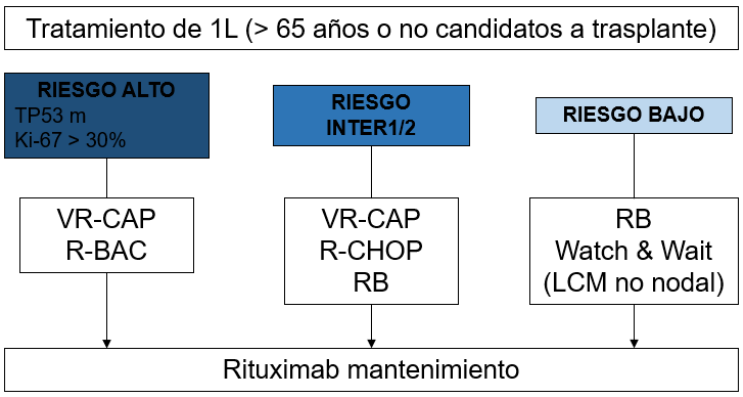


Figura 1. a. Algoritmo terapéutico sugerido en primera línea para pacientes menores de 65 años.

b. Algoritmo terapéutico sugerido en primera línea para pacientes mayores de 65 años/no candidatos a trasplante. RB, rituximab + bendamustina; VR-CAP, bortezomib + rituximab + ciclofosfamida + doxorrubicina + prednisona; R-BAC, rituximab + bendamustina + citarabina; R-CHOP, rituximab + ciclofosfamida + doxorrubicina + vincristina + prednisona.



Los pacientes que fracasan a los regímenes de inducción propuestos representan una población de difícil manejo donde no existe un estándar de tratamiento (LCM r/r). La inhibición de la Bruton tirosina kinasa (BTKi) con ibrutinib (IBR) condujo a una de las tasas de respuesta más altas en este contexto (68%) [13] y se ha demostrado la eficacia de BTKi en estudios fase 2 con tasa de respuestas globales (TRG) de 65-85% y sobrevida libre de progresión (SLP) que oscila entre 13 meses hasta "no alcanzada"[14].

La lenalidomida ha sido aprobada como monodroga para el tratamiento del LCM r/r con una tasa de respuestas globales (TRG) cercana al 35% y una SLP media de 4-9 meses[15]. La combinación de ella con rituximab (R2) demostró una TRG superior (57%) con una SLP media de 11 meses[16].

El bortezomib (BOR) también se encuentra aprobado en este contexto con TRG del 33% y SLP media de 6 meses; la combinación con rituximab y corticoides alcanza TRG de 81% con una SLP media de 1 año[17,18]. El venetoclax (VEN) es un inhibidor de BCL-2 que no se encuentra aprobado en LCM, sin embargo, en un estudio fase 1 ha demostrado TRG del 75% que condujo a su uso fuera de prospecto; datos retrospectivos demuestran TRG del 53% con SLP media de 8 meses[19,20].

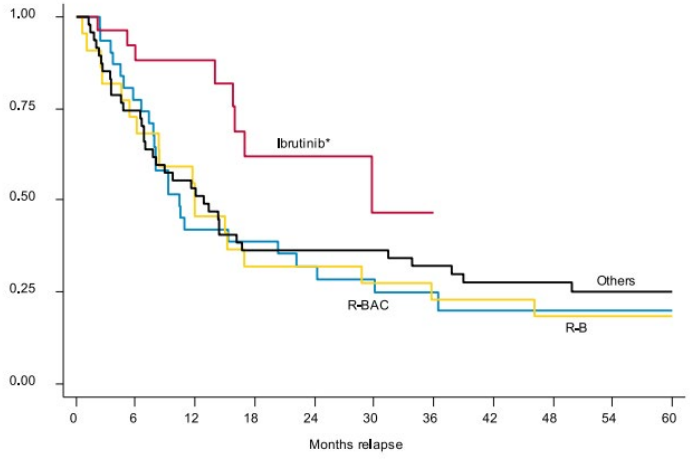
En el estudio **MANTLE-FIRST**, presentado en ASH 2020, aquellos pacientes refractarios o recaídos tempranos (< 24 meses) a esquemas de primera línea con AD-ARAC+/-TAPH, tuvieron una SG cercana a los 2 años, mientras que aquéllos que recayeron tardíamente, fue mayor a 5 años. Las segundas líneas utilizadas en los 261 pacientes fueron: rituximab + bendamustina (RB 21%), RB + citarabina (R-BAC 29%), ibrutinib (19%) y otras (31%). Ibrutinib y R-BAC se asociaron a mayor sobrevida libre de progresión (SLP), 24 y 25 meses respectivamente, en comparación con los otros regímenes. En el grupo de pacientes con recaída temprana (n=127, 48%), ibrutinib se asoció a menor riesgo de muerte, mientras que en las recaídas tardías no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ibrutinib y regímenes basados en bendamustina (Figura 2)[21].

Actualmente se encuentran múltiples estudios en curso que investigan la combinación de drogas y la secuencia terapéutica óptima para pacientes con LCM r/r.

En el Congreso Internacional de Linfomas Malignos (ICML) realizado de manera virtual desde Lugano en junio 2021, se presentaron 2 nuevos trabajos abordando este punto.

El estudio fase I/II **SAKK 36/13** de la *European Mantle Cell Network*, liderado por el grupo suizo, tiene por objetivo evaluar la combinación de IBR y BOR como régimen de segunda línea en pacientes con LCM refractario a esquemas libres de estas drogas. Los pacientes recibían 6 ciclos de IBR + BOR seguido de mantenimiento con IBR hasta progresión o toxicidad. Las dosis establecidas en la fase 1 son las ya conocidas (BOR 1.3 mg/m2 días 1, 4, 8 y 11, cada 3 semanas e IBR 560 mg/día continuo). El objetivo primario de la fase II fue la TRG. La edad media al diagnóstico fue de 71 años y el 78% eran hombres. Las TRG fue de 81.8% (90% CI, 71%-90%) alcanzando el 87.3% (90% CI, 77%-94%) con el mantenimiento con IBR (media 6 meses), de los cuales el

Figura 2. Sobrevida global de pacientes con recaídas tempranas según régimen de 2ª línea. (MANTLE-FIRST trial)



44% correspondía a respuesta completa (RC)/RCu según los criterios de Cheson. Más de la mitad de los pacientes (56.4%) presentaba al menos un factor de mal pronóstico: Ki67 > 30%, p53 sobre-expresado por inmunohistoquímica y/o variante blastoide/pleomórfica. En este grupo también fue efectiva la combinación IBR + BOR, con TRG de 79%, 73% y 67%, respectivamente, y sin diferencias en el tiempo de alcanzada la respuesta en comparación a los pacientes de bajo riesgo. A 2 años, la media de duración de la respuesta fue de 22.7 meses (95% CI, 12.3-NA) y la SLP media de 18.6 meses (95% CI, 12.4-NA) (Figuras 3 y 4)[22].

Todos los pacientes tuvieron algún efecto adverso, siendo los más frecuentes, infecciones grado 3 (25%) y mielotoxicidad grado 4 (16.4%). La neuropatía se dio en el 14.5%, siendo grado 1/2.

El estudio multicéntrico fase III **MAGNIFY** incluye pacientes con linfoma folicular (LF. grados 1-3b), LF transformados, linfoma marginal (LZM) y LCM, recaídos o refractarios, que reciben 12 ciclos de inducción de R2 y luego son randomizados a mantenimiento con R2 +/- lenalidomida (rama A) vs rituximab monodroga (rama B). El objetivo final primario fue la SLP. Al mes de agosto del 2020, 73 pacientes con LCM fueron enrolados; 89% con estadío avanzado y 41% con masa voluminosa (> 7 cm o > 3 cm en 3 grupos ganglionares). El 34% de los pacientes había sido refractario a rituximab (progresión ≤ 6 meses luego de última dosis) y sólo 7, a ibrutinib.

Las RG alcanzadas con R2 en el período inicial (pre-randomización) fueron del 51% (34% respuestas completas, RC), siendo similares en pacientes que habían sido refractarios a rituximab (Figura 5). La mediana de tiempo a alcanzar la respuesta fue de 2.8 meses y la mayoría de los pacientes tuvo una reducción tumoral superior al 50%. Con una mediana de seguimiento de 32 meses, la SLP media para

Figura 3. SLP de toda la población: 18.6 meses (SAKK36/13)

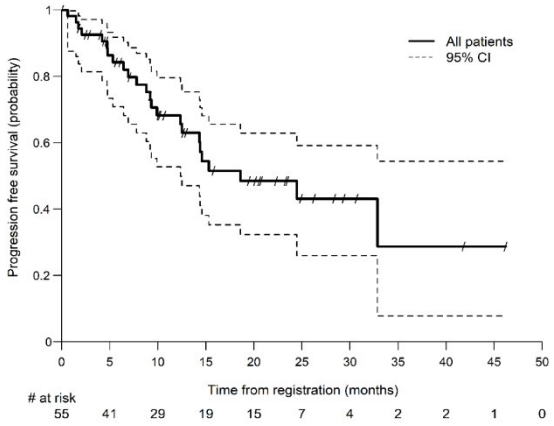
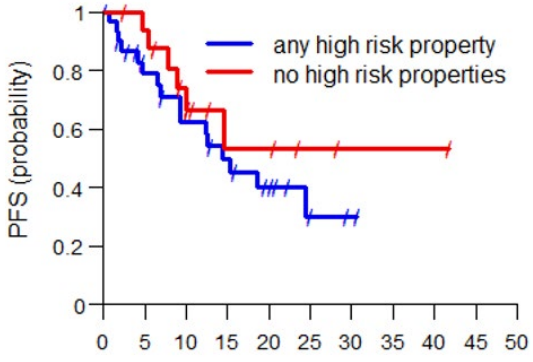


Figura 4. SLP de acuerdo con factores de riesgo. (Ki67 > 30%, p53 por inmunohistoquímica y/o variante blastoide/pleomórfica)



los pacientes con LCM fue de 28 meses (tasa de SLP al año de 57%). La duración media de la respuesta no ha sido alcanzada y el evento adverso grado 3/4 más frecuente fue neutropenia (46%), sin embargo, la minoría desarrolló neutropenia febril. El estudio MAGNIFY continúa en curso a fin de evaluar qué tratamiento extensivo (R2 vs R) es mejor en este contexto (Figura 6)[23].

La combinación entre IBR y VEN ha demostrado actividad antitumoral sinérgica en modelos preclínicos y en estudios fase I en LLC y LCM: el estudio AIM (fase II) demostró una tasa de RC de 71% (50% en pacientes con TP53 mutado) con una SLP media de 29 meses[24].

En el Congreso Europeo de Hematología (EHA), realizado de manera virtual desde Viena en junio 2021, se presentaron los resultados preliminares del estudio **SYMPATICO** del MD *Anderson Cancer Center*, estudio fase III en curso que evalúa la seguridad y eficacia del IBR + VEN en 21 pacientes con LCM r/r: 15 de ellos presentaban alto riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT) por el tamaño tumoral o insuficiencia renal pre-existente. La dosis de VEN fue 400 mg/día alcanzada en progresión de 5 semanas (20 mg semana 1, 50 mg semana 2, 100 mg semana 3 y 200 mg semana 4) asociado a IBR 560 mg/día durante 24 meses, luego de 2 años los pacientes continúan sólo con IBR hasta progresión o toxicidad. Esta combinación alcanzó TRG del 81% (RC 62%) con una SLP a 18 meses del 75%, sin diferencias entre los grupos según el riesgo de SLT (Figura 7). En cuanto a los efectos adversos, 7 pacientes desarrollaron neutropenia y 5, infecciones. Sólo 1 desarrolló SLT por laboratorio (no clínico)[25]. Esta primera parte del estudió demostró que el inicio simultáneo de ambas drogas es seguro (en estudio fase II los pacientes recibían 1 mes de IBR previo al inicio de VEN) y de esta forma se minimizaría el riesgo de resistencia.

SYMPATICO continúa en curso enrolando pacien-

Figura 5. TRG de la población LMC r/r y subgrupos de acuerdo con la sensibilidad a rituximab.

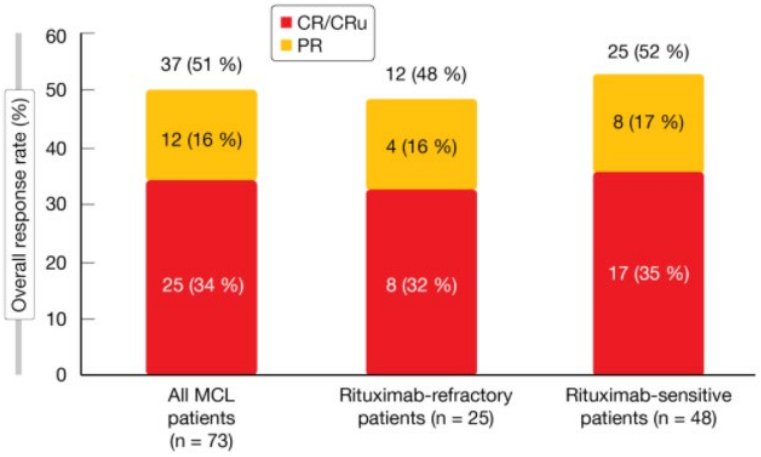


Figura 6. SLP de todos los pacientes con LCM r/r a 32 meses de seguimiento: 28 meses. (MAGNIFY)

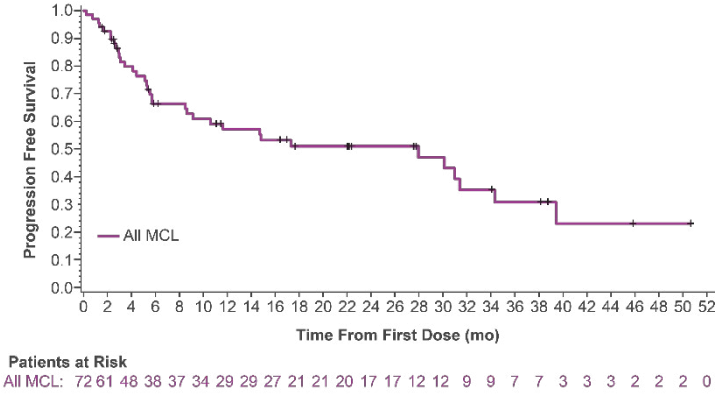
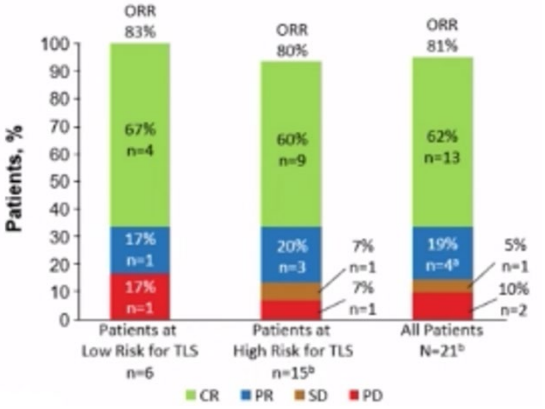


Figura 7. Tasa de respuestas globales según el investigador. (SYMPATICO)



tes para una segunda fase (randomización doble ciego), en la cual los investigadores evaluarán la eficacia de esta combinación versus IBR monodroga en la población en estudio, y una tercera parte (ensayo abierto) en primera línea de tratamiento en pacientes con LCM > 65 años y < 65 años con TP53 mutado (ambas poblaciones de alto riesgo y con opciones terapéuticas limitadas); estos resultados aún no han sido publicados[26].

La terapia celular con células T con receptores de antígeno quimérico (CAR-T) anti CD-19 ha surgido como terapia efectiva en pacientes con LCM r/r, siendo el brexucabtagene autoleucel aprobado en este contexto, y se encuentran en curso estudios que evalúan nuevas drogas (nuevos BTKi, inhibidores de PI3K, anticuerpos conjugados, CAR-T, etc.).

En conclusión, el número de opciones terapéuticas en contexto de LCM r/r crece a pasos agigantados, y el espectro va desde quimioterapia hasta moléculas diana e inmunoterapia. Pese a este crecimiento, existen pacientes con **enfermedad agresiva refractaria o recaídas tempranas** en quienes los resultados continúan siendo desalentadores con dichas terapias. Es necesario seguir investigando en este grupo a fin de definir la opción y secuencia terapéutica óptimas. En estos casos, **nuevas moléculas diana deberían ser consideradas, y entre ellas, los BTKi son las drogas sugeridas por las guías internacionales actuales[27,5].**

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

Bibliografía

1. Swerdlow S, Campo E, Harris N y col. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016 May 19 ;127(20) :2375-90.
2. Didier D. Mantle Cell Lymphoma: a biological and therapeutic paradigm. Leukemia & Lymphoma. 2002; 43:4, 773-781.
3. Mozos A, Royo C, Hartmann E y col. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype. Haematologica. 2009;94(11):1555-62.
4. Smedby KE, Hjalgrim H. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. Semin Cancer Biol. 2011;21(5):293-8.
5. Dreyling M, Campo E, Hermine O y col. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4): iv62-iv71.
6. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. Am J Hematol. 2019 ;94 : 710-725.
7. Hoster E, Dreyling M, Klapper W y col. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood. 2008;111(2):558-565.
8. Aukema SM, Hoster E, Rosenwald A y col. Expression of TP53 is associated with the outcome of MCL independent of MIPI and Ki-67 in trials of the European MCL Network. Blood. 2018;131(4):417-420.
9. Hermine O, Hoster E, Walewski J y col. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stemm-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL younger): a randomized, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lancet 2016, 388, 565-575.
10. Le Gouil S, Thieblemont C, Eric VDN y col. Rituximab after autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. New Engl J Med. 2017, 377, 1250-1260.
11. Abrisqueta P, Scott DW, Slack GW y col. Observation as the initial management strategy in patients with mantle cell lymphoma. Ann Oncol. 2017; 28:2489-95.
12. Silkenstedt E, Linton K, Dreyling M. Mantle cell lymphoma - advances in molecular biology, prognostication and treatment approaches. Br J Haematol. 2021 Mar 30.
13. Wang ML, Rule S, Martin P y col. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. N Engl J Med. 2013;369(6):507-516.
14. Wang M, Rule S, Zinzani PL y col. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2018 Feb 17;391(10121):659-667.
15. Goy A, Sinha R, Williams ME y col. Single-agent lenalidomide in pa-

tients with mantle cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. J Clin Oncol. 2013, 31, 3688-3695.

16. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N y col. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. Lancet Oncol. 2012, 13, 716-726.
17. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS y col. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2006, 24, 4867-4874.
18. Lamm W, Kaufmann H, Raderer M y col. Bortezomib combined with rituximab and dexamethasone is an active regimen for patients with relapsed and chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma. Haematologica. 2011, 96, 1008-1014.
19. Zhao S, Kanagal-Shamanna R, Navsaria L y col. Efficacy of venetoclax in high risk relapsed mantle cell lymphoma (MCL)-outcomes and mutation profile from venetoclax resistant MCL patients. Am J Hematol. 2020, 95, 623-629.
20. Sawalha Y, Goyal S, Switchenko MJM y col. Outcomes of patients with relapsed mantle cell lymhoma treated with venetoclax: a multicenter retrospective analysis. Blood 2020, 136, 4-6.
21. Visco C, Di Rocco A, Evangelista A y col. Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. Leukemia. 2021 Mar ;35(3) :787-795.
22. Novak U, Fehr M, Schär S y col. SAKK 36/13 - Ibrutinib plus bortezomib and ibrutinib maintenance for relapsed and refractory mantle cell lymphoma: final reportof a phase I/II trial of the European MCL Network. Presentación oral Abstract #62. Congreso Internacional de Linfomas Malignos (ICML), 2021.
23. Sharman JP, Melear JM, Yacoub A y col. Induction R2 followed by maintenance in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: interim analysis from the phase 3b MAGNIFY trial. Presentación oral Abstract #63. Congreso Internacional de Linfomas Malignos (ICML), 2021.
24. Tam CS, Anderson MA, Pott C y col. Ibrutinib plus venetoclax for the treatment of mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2018; 378 :1211-1223.
25. Tam CS, Ramchandren R, Chen R, et al. Ibrutinib plus venetoclax in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: results from the safety run-in period of the phase 3 Sympatico study. Presented at: 2020 ASH Annual Meeting and Exposition; December 5-8, 2020; virtual. Abstract 2398.
26. Wang M, Jurczak W, Eckert K, et al. First-line ibrutinib plus venetoclax in mantle cell lymphoma for older patients or those with a TP53 mutation: ongoing open-label arm of the PCYC-1143 phase 3 SYMPATICO study. SOHO 2020 Annual Meeting; September 9-12, 2020; Virtual. Abstract 1143.
27. Zelenetz A, Gordon LI, Abramson JS y col. NCCN Guidelines insights: B-cell lymphomas, version 1.202

LINFOMA PRIMARIO MEDIASTINAL

Pavlovsky, Astrid

Palabras claves: linfoma no Hodgkin primario mediastinal,
inmunoterapia,
radioterapia.

Keywords: primary mediastinal B cell lymphoma,
immunotherapy,
radiotherapy.

El linfoma no Hodgkin (LNH) primario mediastinal (LNHPM) es una entidad clínica y biológica diferente a otros tipos de LNH difuso a grandes células (LNHDGC). Estudios moleculares confirman esta diferencia[1].

Constituye el 6-10% de los LNHDGC, se presenta como una masa mediastinal y es más frecuente en mujeres jóvenes. Estudios retrospectivos evidencian que el tratamiento habitual para LNHDG con R-CHOP y radioterapia (RT) se asocian a una sobrevida libre de progresión (SLP) a 5 años entre 75-85%[2,3].

En un estudio prospectivo fase II, 51 pacientes con LNHPM recibieron 6 ciclos de DA-EPOCH-R sin RT mediastinal. Con una mediana de seguimiento de 5 años, la sobrevida libre de eventos (SLE) fue de 93% (95% CI, 81%-98%), y sólo 2 (4%) de los pacientes requirieron RT. Los resultados de este estudio fueron actualizados, incluyendo una cohorte de pacientes de otra institución. En total, 93 pacientes fueron analizados y mostraron una SLE y SG a 8 años de 90.6% (95% CI, 82%-95%) y 94.7% (95% CI,86%-98%), respectivamente. Sólo 5 (5%) pacientes necesitaron RT[4].

Provocado por estos resultados, en el año 2018 se publicó un análisis multicéntrico retrospectivo de 132 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de LNHPM. Se estratificaron según tratamiento de primera línea: RCHOP (56 pacientes) vs DA-EPOCH-R (76 pacientes). Las características demográficas eran iguales en ambos grupos.

Los pacientes con el tratamiento más intensivo recibieron menos RT (13% vs. 59%, $P < 0.001$). Si bien las remisiones completas fueron mayores en el

grupo de DA-R-EPOCH (84% vs. 70%, P = 0.046), estos pacientes experimentaban más toxicidad relacionada al tratamiento.

A 2 años, 89% de los pacientes con R-CHOP y 91% con DA-R-EPOCH estaban vivos, sin diferencia entre ambas ramas[5].

Debido a que la mayoría de los pacientes persisten con masa residual por tomografía al fin del tratamiento, y los resultados son muy pobres en pacientes con enfermedades recaídas, la RT de consolidación ha sido ampliamente usada durante décadas.

Su rol requiere también ser evaluado en estudios prospectivos comparativos. La evaluación de la respuesta con PET-TC es un factor pronóstico poderoso para definir la profundidad de esta respuesta y podría definir la seguridad de des-escalar el tratamiento y omitir la radioterapia en pacientes PET-TC negativos, luego de inmuno-quimioterapia.

Un estudio retrospectivo publicado por Hayden evaluó 103 pacientes tratados con R-CHOP y evaluados con PET-TC al fin del tratamiento que incluye el reporte de la escala de Deauville (SD).

La SLP para pacientes con PET-TC negativo (SD1-D3, DX) fue de 91%, con un peor pronóstico en aquellos pacientes con SD 4 y 5. Sin embargo, cuando se dividió a los pacientes con PET-TC positivo, se observó un excelente pronóstico en el grupo con DS4 vs SD5 (SLP 87% vs 33%, P = .0002). Estos resultados generan la necesidad de continuar investigando el rol de la RT en pacientes con SD4 y nuevas alternativas terapéuticas en pacientes con SD5[7].

Queda también por definirse el rol de la consolidación en primera línea con trasplante autólogo de células precursoras hematopoyéticas (TACPH) en este grupo de pacientes.

La falta de confirmación de la superioridad de un régimen sobre otro, como así también de estudios randomizados en cuanto al uso de RT, deriva en la ausencia de consenso en el tratamiento óptimo de primera línea.

En el Congreso Internacional de Linfomas Malignos (ICML), realizado de manera virtual desde Lugano en junio 2021, se presentaron 2 nuevos trabajos abordando este punto y agregando información valiosa para aclarar estas controversias.

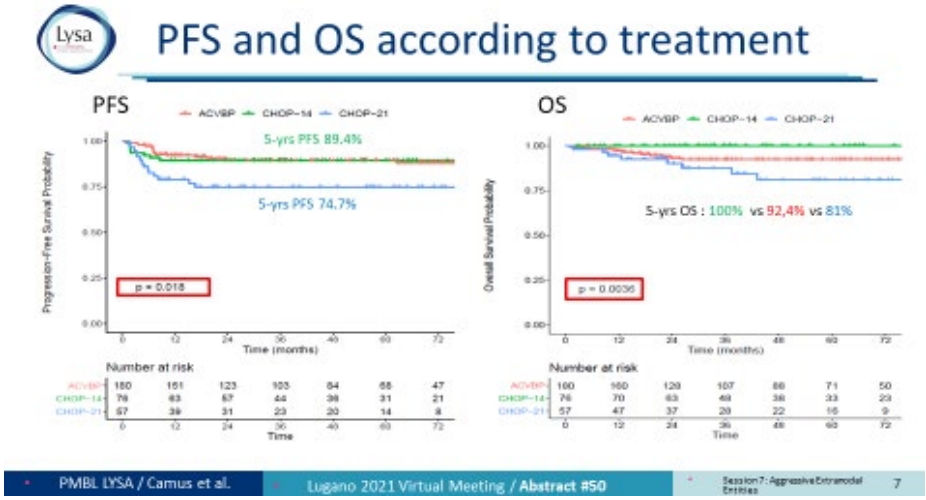
El grupo LYSA presentó los resultados de un estudio retrospectivo multicéntrico de pacientes con estadio I-IV de LNHPM de reciente diagnóstico, tratados en Francia y Bélgica con inmuno-quimioterapia. Sus objetivos primarios fueron la evaluación de SLP y SG según el régimen de inducción. Trescientos trece pacientes fueron incluidos en el análisis. Recibieron R-ACVBP (n=180), R-CHOP 14 (n=76) o R-CHOP 21 (n=57).

La consolidación con TACPH o RT varió de acuerdo con la institución o los años del tratamiento, pero en la mayoría la decisión fue guiada por el resultado de un PET-TC luego de la inmuno-quimioterapia.

Cuarenta y seis (25.6%), 24 (31.6%) y 1 (1.8%) paciente en las ramas de R-ACVBP, R-CHOP-14 y R-CHOP-21, respectivamente (p<0.001), recibieron consolidación con TACH; sólo 17 (5.4%) recibieron RT mediastinal.

Al fin del tratamiento las remisiones completas metabólicas fueron 86.3%, 86.8% and 76.6% (p=0.23) y la SLP de 89.4% [95% CI: 84.8-94.2%], 89.4% [82.7-96.6%] y 74.7% [64-87.1%] (p=0.018), en los grupos tratados con R- ACVBP, R-CHOP14 y R-CHOP21, respectivamente.

Los autores evaluaron la importancia del volumen



metabólico total (TMTV) en el PET basal. Un valor ≥360 cm³ fue asociado a una menor SLP (HR=2.18 [1.05-4.53]). En el análisis multivariado, este parámetro fue el único factor pronostico predictivo de SG.

Si bien la eficacia puede ser superior, la toxicidad asociada al tratamiento fue mayor en el grupo de R-ACVBP.

Los resultados de este análisis mostraron nuevamente la importancia pronóstica del SD en la evaluación por PET-TC al fin del tratamiento. En esta serie sólo los pacientes con SD 5 tuvieron una diferencia desfavorable en cuanto a SG, lo que sostiene que los pacientes con SD 4 con RT, tienen una SG similar a aquéllos con SD 1-3. Esto plantea la duda si el SD 4 debe considerarse persistencia de enfermedad.

Los autores proponen el uso de R-CHOP14 y tratamiento de consolidación guiado por el resultado del PET-TC como tratamiento de 1L en este grupo de pacientes[6].

El estudio IELSG37 fue diseñado para investigar si la RT puede ser omitida en pacientes con LNHPM que obtienen una remisión completa metabólica luego de un tratamiento de inducción. Definieron PET-TC negativo como aquellos con DS 1-3.

El régimen de inmuno-quimioterapia quedaba a elección del médico investigador. Se reclutaron pacientes de 13 países y 267 obtuvieron un PET-TC negativo luego del tratamiento planeado, y fueron randomizados a recibir RT de consolidación vs observación. Se completó el reclutamiento en 2019 pero los resultados finales aún no han sido compartidos.

En el mismo congreso, en Lugano 2021, se presentó un análisis de la eficacia de los diferentes regímenes de inmunoquimioterapia.

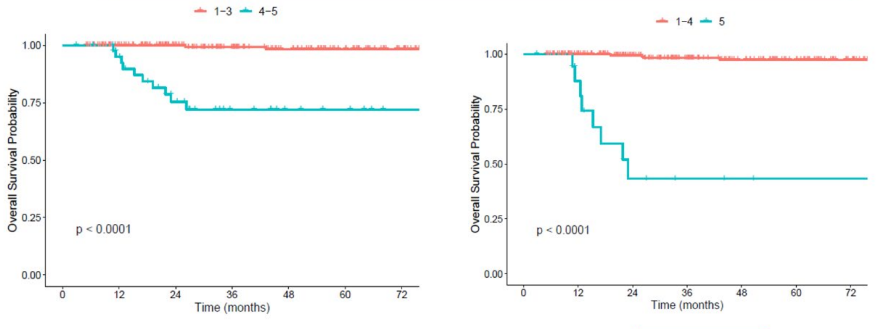
Se reportaron los resultados de 545 pacientes de los cuales 98 (18%) habían recibido R-CHOP21, 146 (27%) R-CHOP14, 169 (31%) R-V/MACOP-B y 88

Prognostic factors (OS)

OS		Univariate analysis		Multivariable analysis	
		HR [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
Treatment (ref= R-ACVBP)					
	R-CHOP14	Infinite		Infinite	
	R-CHOP21	1.95 [0.82-4.66]	0.131	0.76 [0.21-2.83]	0.685
LDH > ULN		1.13 [0.33-3.86]	0.84	2.19 [0.28-17.2]	0.454
IPI 3-5		2.73 [1.13-6.58]	**0.025**	1.72 [0.58-5.07]	0.326
Presence of B symptoms		2.61 [1.12-6.11]	**0.027**	2.66 [0.87-8.10]	0.086
TMTV ≥360 cm³		4.26 [1.50-12.11]	**0.007**	5.68 [1.61-20.06]	**0.007**
Bulky disease ≥10 cm		1.13 [0.48-2.66]	0.773	0.59 [0.20-1.74]	0.339
Pericardial or pleural effusion		1.08 [0.46-2.54]	0.86	1.07 [0.38-3.02]	0.903

9

OS according to Deauville Score at EoT



DS 1-3 vs 4-5

DS 1-4 vs 5

PMBL LYSA / Camus et al. · Lugano 2021 Virtual Meeting / **Abstract #50** · Session 7: Aggressive Extranodal Entities 10

(16%) DA-EPOCH-R.

Toda la población de pacientes tenía una mediana de edad de 35 años con 61% de pacientes mujeres. No se observaron diferencias en las características poblacionales ni en factores pronósticos entre los 4 grupos con diferentes tratamientos de inducción.

El número de pacientes con PET TC con SD 5 al fin del tratamiento fue significativamente mayor en el grupo que recibió R-CHOP 21 en comparación a los otros tratamientos más intensivos (23% vs 8% P < 0.001). Basado en estos resultados, el análisis de SLE a 5 años fue de 74% para el grupo con R-CHOP-21 vs 88% para los pacientes tratados con estos últimos.

En un estudio multivariado el uso de R-CHOP fue el de mayor impacto desfavorable, sin ser estadísticamente significativo para SLP ni SG.

Un estudio multivariado confirmó la inferioridad del R-CHOP21 sobre el resto de los esquemas más intensivos.

Los autores concluyen que el uso de R-CHOP 21 podría llegar a ser subóptimo, con lo cual, un tratamiento más intensivo impactaría en un mejor pronóstico.

Los resultados finales de este estudio se esperan con ansiedad (registrado en www.clinicaltrials.gov #NCT01599559)[8].

El conjunto de los resultados publicados a la fecha sugiere una excelente SLP y SG en pacientes con PET-TC negativo luego de inmunoterapia sin consolidación con RT.

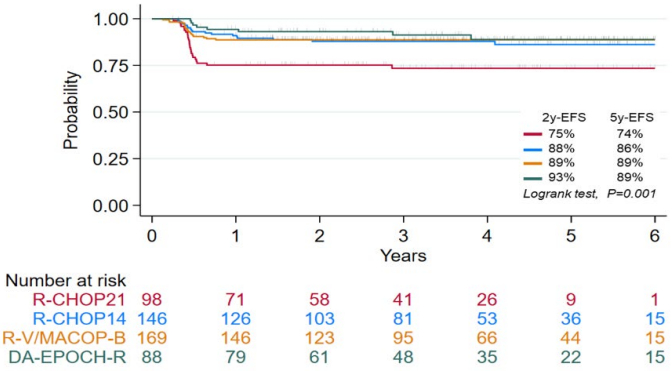
El tratamiento óptimo de inducción queda aún por demostrarse. Ante la falta de otros datos, el conocimiento de la dificultad de rescatar a pacientes con enfermedades refractaria y recaídas, se propone el uso de un tratamiento de mayor intensidad que el RCHOP21, sea R CHOP14 o R-DA-EPOCH, y consolidar o no con RT basado en los resultados de un PET-TC de fin de tratamiento.

Se requiere aún de un esfuerzo internacional para definir el mejor tratamiento de inducción manteniendo estos excelentes resultados y minimizan-

Multivariable analysis

	Overall survival		Progression-free survival		Event-free survival	
Variable	*HR (95% C.I.)*	*P>z*	*HR (95% C.I.)*	*P>z*	*HR (95% C.I.)*	*P>z*
sex	0.77 (0.24-2.45)	0.664	0.89 (0.42-1.86)	0.755	0.95 (0.56-1.64)	0.868
aaIPI	3.66 (1.05-12.7)	0.041	1.55 (0.64-3.76)	0.327	1.36 (0.66-2.80)	0.406
bulky	3.04 (0.37-25.1)	0.301	1.29 (0.46-3.64)	0.630	2.00 (0.93-4.28)	0.075
extranodal	0.43 (0.11-1.66)	0.222	1.86 (0.88-3.91)	0.101	1.20 (0.67-2.12)	0.540
TMTV	1.07 (0.98-1.17)	0.120	1.07 (1.01-1.15)	0.027	1.03 (0.97-1.10)	0.383
R-CHOP21	1.93 (0.54-6.92)	0.314	1.58 (0.67-3.70)	0.291	2.53 (1.42-4.50)	0.002

Event-free survival by regimen



do toxicidad innecesaria. Esto seguramente podrá optimizarse redefiniendo el uso de factores pronósticos, ya sea incorporando biomarcadores, *radiomics* en el PET basal, interino o de fin de tratamiento, o con el uso de nuevas drogas en primera línea.

LNHPM recaído o refractario

Los pacientes con LNHPM recaído o refractario (R/R) tienen una SG a 2 años de 15% luego de un nuevo esquema de quimioterapia y consolidación con TACPH. Este pronóstico es significativamente menor al de pacientes con LNHDGC[10].

Sin un estándar de tratamiento efectivo, existe una necesidad urgente de nuevas opciones en este grupo de pacientes.

Estudios fase II mostraron una eficacia de brentuximab vedotin (BV) y anti PD-1 con tasas de respuesta de 13% y 48% respectivamente[10,11].

En el ICML, el Dr. Zinzani presentó los resultados de 29 pacientes recaídos a quimioterapia de salvataje y TACPH o a 2 líneas de quimioterapia en pacientes no candidatos a trasplante.

Los pacientes enrolados en este protocolo fueron tratados con nivolumab 240 mg EV cada 3 semanas y BV 1.8 mg/kg EV ambos cada 21 días. Continuaron tratamiento hasta progresión o toxicidad inaceptable. La mediana de ciclos recibidos fue de 5 (rango 1-35).

Se obtuvo una tasa de respuestas globales de 73% con 37% de RC. El tiempo de duración de la respuesta fue de 31.6 meses (IC 95% 23.3-NA) y aún no alcanzada en pacientes en RC.

Doce de estos pacientes recibieron consolidación con TACPH (6) o trasplante alogénico (6).

La mediana de SLP fue de 26 meses para toda la cohorte con una mediana de SG no alcanzada.

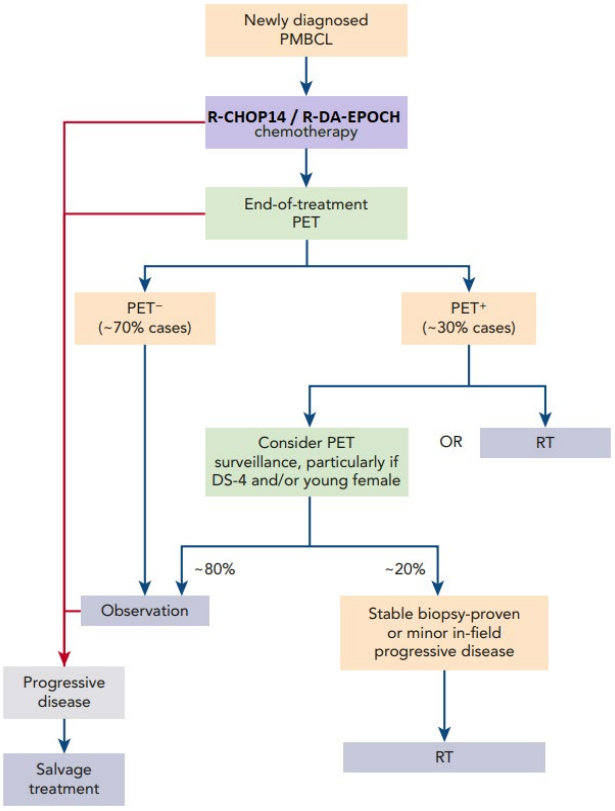
Los eventos adversos relacionados al tratamiento fueron los esperados, presentándose como más frecuentes la neutropenia (30%) y la neuropatía periférica (27%).

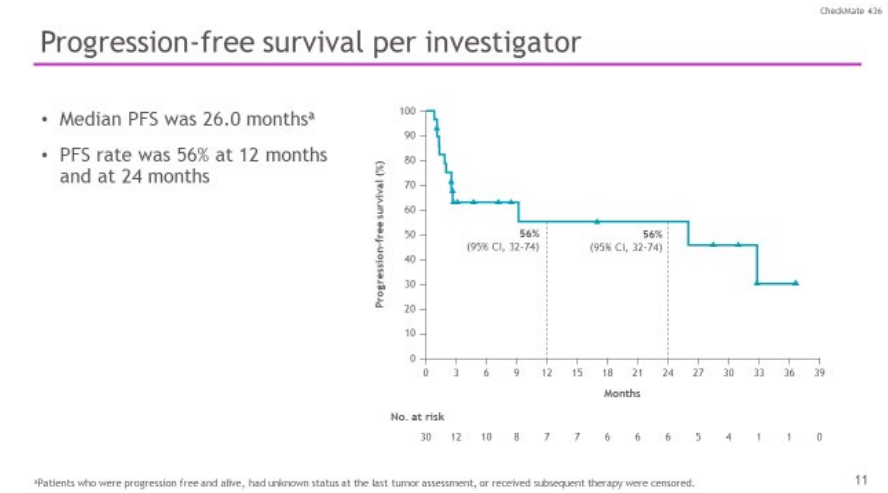
Los autores proponen la sinergia entre estas dos drogas y su alta actividad en pacientes con LNHPM R/R[13].

El LNHPM es una entidad distinta, clínica y biológicamente a otros tipos de LNHDGC. Regímenes de quimioterapia más intensivos como R-DA-EPOCH y RCHOP14 mejoran la SLP. Este avance terapéutico aún requiere de confirmación en estudios randomizados.

EL PET-TC al fin del tratamiento es una herramienta

Propuesta de algorritmo terapéutico en LNHPM (Adaptado de Hawkes E)[9]





pronóstica de alta significancia estadística. Los resultados del estudio IELSG37 demostraran si en pacientes que logran PET-TC negativo luego de inmuno-quimioterapia es seguro des-escalar tratamiento y omitir la RT.

Mientras tanto, las decisiones terapéuticas deberán ser tomadas en base a la evidencia de los trabajos detallados.

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

Bibliografía

1. Mark Roschewski, James D Phelan, Wyndham H Wilson Molecular Classification and Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. - The Cancer Journal. 2020. May/Jun 2020;26(3):195-205.
2. Zinzani PL, Martelli M, Bertini M, et al. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. Haematologica. 2002; 87:1258-1264.
3. Dunleavy, K., Pittaluga, S., Maeda, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. New England Journal of Medicine, 2013, 368, 1408-1416.
4. Gleeson M, Hawkes EA, Cunningham D, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (R-CHOP) in the management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a subgroup analysis of the UK NCRI R-CHOP 14 versus 21 trial. Br J Haematol. 2016;175:668-672.
5. Shah NN, Szabo A, Huntington SF, et al. R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis. Br J Haematol. 2018; 180:534-544
6. Camus V, Rossi C, Sesques P et al. Outcomes after first-line immunochemotherapy for primary mediastinal B cell lymphoma patients: a LYSA study- Blood Advances, 2021
7. Hayden AR, Tonseth P, Lee DG, et al. Outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma using R-CHOP: impact of a PET-adapted approach. Blood. 2020;136(24):2803-2811.
8. Martelli, M., Zucca, E., Botto, B et al. Impact of different induction regimens on the outcome of primary mediastinal B Cell Lymphoma in the prospective IELSG 37 trial. Hematological Oncology, 39, 2021.
9. Hawkes E. Can PET eradicate irradiation in PMBCL? Blood, Dec 2020 | volume 136, number 24.
10. Kuruvilla J, et al. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. Leu Lymphoma 2008; 49:1329-1336.
11. Zinzani PL, Pellegrini C, Chiappella Aet al. Brentuximab vedotin in relapsed primary mediastinal large B-cell lymphoma: results from a phase 2 clinical trial. Blood 2017; 129:2328-2330.
12. Armand P, Rodig S , Melnichenko V et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma J Clin Oncol 2019;37:3291-3299.
13. Zinzani PL, Santoro A, Gritti G et al Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. J Clin Oncol. 2019 Nov 20;37(33):3081-3089

LINFOMA DE HODGKIN

Cugliari, María Silvana

Palabras claves: linfoma de Hodgkin, inmunoterapia, brentuximab.

Keywords: Hodgkin lymphoma, immunotherapy, brentuximab.

El tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico (LHc) en pacientes jóvenes es un ejemplo exitoso de la medicina moderna. La utilización de estrategias adaptadas al riesgo/respuesta ha llevado a un aumento de la eficacia y, a la vez, a una reducción de la toxicidad a largo plazo. Este éxito desafortunadamente no se extrapola a pacientes mayores de 60 años, en quienes las decisiones son más complejas debido a la falta de datos de los estudios clínicos y de valoraciones geriátricas adecuadas. El uso de anticuerpos anti PD1 y brentuximab vedotin (BV) en este subgrupo parece prometedor[1]. Sin embargo, el desafío vigente continúa siendo la identificación de pacientes con enfermedad de alto riesgo, que se beneficiarían con terapias más intensificadas, mientras se reduce el tratamiento en aquéllos que probablemente se curen con esquemas menos tóxicos, minimizando así la morbi-mortalidad a largo plazo.

En este resumen, se citan los principales estudios en LHc presentados en los últimos congresos de la Asociación Europea de Hematología (EHA 2021) y la Conferencia Internacional de Linfomas Malignos (ICML 2021); la mayoría incluye estrategias de inmunoterapia, ya sea en primera línea o en pacientes recaídos/refractarios (R/R).

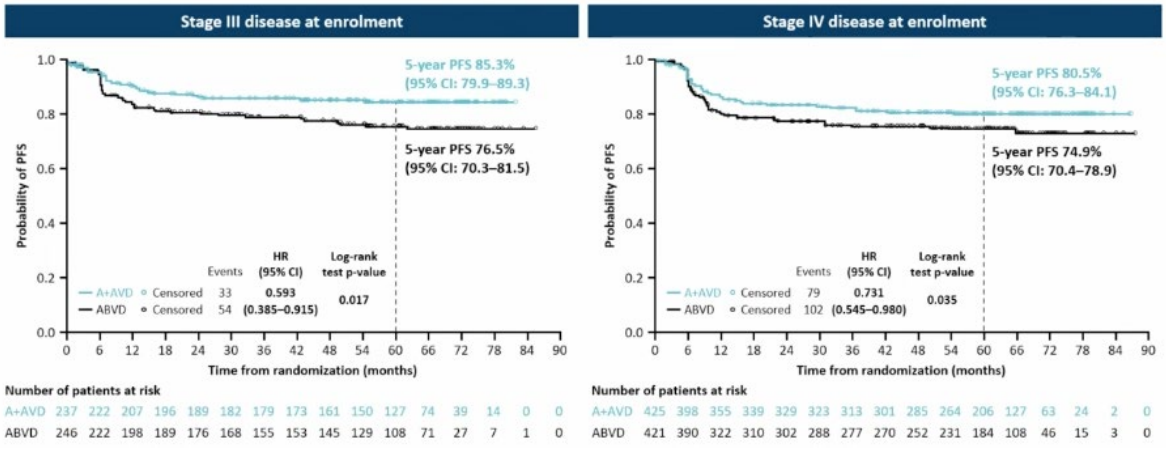
LHc novedades en primera línea terapéutica:

• ECHELON-1 (BV + AVD vs ABVD, 5 años de seguimiento, LHc EIII/IV no tratados)

Los análisis preliminares ya habían demostrado mejoría en la sobrevida libre de progresión (SLP) modificada para la rama experimental, independientemente del PET-TC, estadío y factores de riesgo basales. Con una mediana de seguimiento de 60 meses, el equipo investigador reportó una SLP estimada a 5 años de 82% para BV+AVD vs 75% para ABVD (Figura 1). Fueron reportadas 48 segundas neoplasias (19 en la rama BV+AVD y 29 en la de ABVD). En cuanto a la tasa embarazos/nacimientos (pacientes y parejas de los pacientes), no hubo un impacto negativo en ninguna de las ramas. La polineuropatía fue un evento adverso (EA) frecuente en ambas ramas (BV+AVD 29% y ABVD 21%) aunque la mayoría tuvo resolución o mejoría de los síntomas (mediana de tiempo a la resolución 34 semanas desde el final del tratamiento)[2].

• ECHELON-1 (BV + AVD vs ABVD subanálisis en AYAs, 5 años de seguimiento) Subanálisis que incluyó 771 pacientes adolescentes y adultos jóvenes (AYAs), definidos entre 15 y 39 años, con LHc E III/IV previamente no tratados. Con una mediana de seguimiento de 60 meses, se reportó una reducción

Figura 1. SLP de acuerdo con el investigador a 5 años, en pacientes con estadios III y IV al diagnóstico.



del 36% en el riesgo de progresión o muerte con BV+AVD vs ABVD (p=0.013) con una SLP a 5 años de 86% vs 79%, respectivamente. Sin impacto en segundas neoplasias y con un número importante de embarazos, lo que resulta trascendente para este subgrupo en particular. La polineuropatía periférica de cualquier grado se reportó en 64 vs 40% respectivamente, la mayoría con resolución o mejoría paulatina[3].

• BV+eBEACOPP: BrECAPP/BrECADD para LHc avanzados de reciente diagnóstico (fase 2, seguimiento a 3 años).

Se presentaron 2 nuevas opciones que surgen de la combinación de BV y eBEACOPP *modificado*, con la intención de disminuir la toxicidad sin comprometer la eficacia, para pacientes de 18 a 60 años: BrECAPP (BV + eBEACOPP omitiendo bleomicina y vincristina) y BrECADD (BV + eBEACOPP omitiendo bleomicina, vincristina, procarbacina, prednisona, agregando dacarbazina y dexametasona, y modificando la dosis de etopósido y doxorrubicina). El diseño propone 2 ciclos de tratamiento para ambas estrategias y de acuerdo con el PET2 negativo/positivo, se prosigue con 2/4 ciclos del mismo esquema. Las SLP/SG reportadas a 3 años son 90.2/100% (BrECAPP) y 89.7/95.4% (BrECADD). La tasa de recaída fue de 8% con BrECAPP y hubo 6% de progresión con BrECADD. Un 8% de los pacientes requirió consolidación con altas dosis y trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) en ambas ramas. No se reportaron al momento segundas neoplasias. Actualmente se analiza el BrECADD desafiando al standard eBEACOPP en el estudio fase 3 HD21 del grupo alemán (GHSG)[4].

En cuanto a los inhibidores de puntos de chequeo (ICP), en los últimos años están siendo probados en diferentes estrategias en primera línea, tal como fuera publicado recientemente para pembrolizumab en el estudio NU16H08 (pembrolizumab x 3 y luego AVD 4 o 6 ciclos según PET, altamente activo y seguro en LHc no previamente tratado)[5], y nivolumab en el estudio NIVAHL (combinación con AVD con o sin 4 dosis previas de nivolumab monoterapia para estadíos localizados)[6] y Checkmate 205-Cohorte D para estadíos avanzados (en monoterapia 4 dosis, luego en combinación con AVD por 6 dosis y nuevamente en monoterapia x 6 dosis)[7].

A pesar de los intentos por mejorar la efectividad de las estrategias terapéuticas, un porcentaje variable de los pacientes con LHc aún recaen o progresan a la primera línea y su pronóstico es pobre. El estándar de tratamiento para el paciente R/R es la quimioterapia de rescate y, en caso de quimiosensibilidad, la consolidación con TAMO en el paciente candidato. Los regímenes terapéuticos de rescate comprenden diversas combinaciones con platino o gemcitabina, las cuales presentan diferentes tasas de eficacia, pero no han sido evaluadas comparativamente en estudios randomizados[8].

LHc novedades en escenario recaído/refractario

• BV+DHAP: 65 pacientes R/R, 3 años de seguimiento, análisis de biomarcadores predictivos. (Estudio Brave)

Los pacientes fueron tratados con 3 ciclos de BV-DHAP seguido de TAMO. Con una mediana de seguimiento de 39 meses, la SLP a 3 años fue de 77% (95%CI: 70-88) y la SG de 95% (95%CI: 90-100). Estos datos favorables se suman también al análisis de 2 biomarcadores para valorar si correlacionan con la respuesta obtenida: TARC (quemoquina secretada por las células Hodgkin-Reed Sternberg -HRS-) tanto soluble como por IHQ en condiciones basales y MTV (volumen metabólico tumoral) tomando los PET-TC basales. Los niveles de TARC soluble basal no fueron predictivos de progresión, sin embargo, los pacientes con tinción de TARC débil o nula por IHQ basal tuvieron menor tiempo a la progresión. Luego de 1 ciclo de BV+DHAP los niveles de TARC soluble decrecían marcadamente. Si alcanzaban valores menores a 1000 pg/mL, los pacientes tenían mayor tiempo hasta la progresión (p=0.01). El MTV basal correlacionó con el nivel basal de TARC soluble (p<0.001) pero no predijo tiempo a la progresión (Figura 2)[9].

• Nivolumab + DHAP (2 ciclos de nivolumab y 4 ciclos subsiguientes de nivolumab + DHAP) seguido de TAMO en pacientes quimiosensibles. 20 pacientes

Se reportaron respuestas globales de 100% post 2º ciclo de la combinación, con baja toxicidad. Se planifica llegar a 40 pacientes en 2021 y comparar con cohorte retrospectiva tratada con DHAP sin nivolumab[10].

• Checkmate 205: fase 2, 5 años de seguimiento (cohortes A-B-C)

Todos los pacientes enrolados tenían LHc recaído

luego de TAMO, a su vez se dividieron en 3 cohortes: BV-*naïve* (cohorte A), BV luego de TAMO (cohorte B) y BV antes y/o después de TAMO (cohorte C). Estos últimos discontinuaban nivolumab luego de 1 año en remisión completa, pudiendo reiniciar si recaían dentro de los 2 años. La tasa de respuesta global fue de 71% (promedio de las 3 cohortes) con RC de 21% (mayor SLP y SG en cohorte C) y la mediana de SLP fue de 15 meses. Los resultados fueron similares a los reportados con pembrolizumab en el estudio Keynote 087 (Tabla 1).

Figura 2. Niveles de TARC soluble y correlación con progresión de enfermedad, en pacientes con LHc R/R tratados con BV+DHAP, luego de 1 ciclo de tratamiento. The HOVON/LLPC transplant BRAVE *study*.[9]

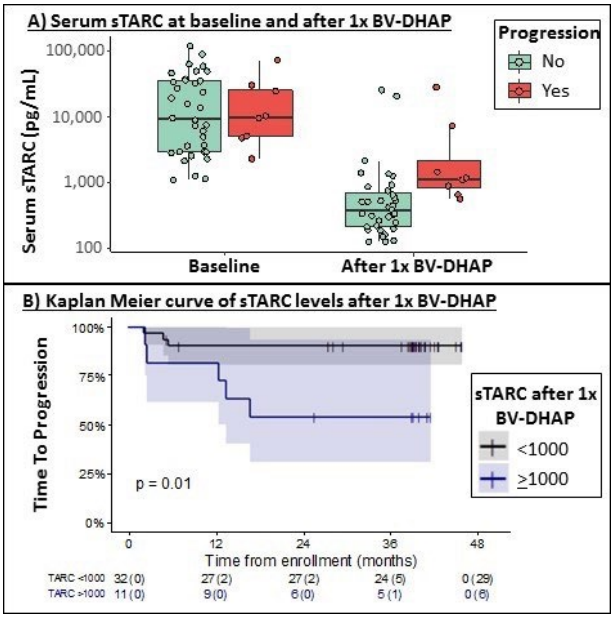


Tabla 1. Tabla comparativa entre inhibidores de puntos de chequeo (nivolumab y pembrolizumab) en LHc R/R. Tasas de respuesta y resumen.

Rta	NIVOLUMAB (CHECKMATE 205)			PEMBROLIZUMAB (KEYNOTE 087)			Resumen
	Cohorte A **TAMO/no BV n:63**	Cohorte B **TAMO/BV n:80**	Cohorte C **TAMO, BV pre/post n:100**	Cohorte 1 **TAMO/BV n:69**	Cohorte 2 **Inelegible para TAMO n:81**	Cohorte 3 **TAMO sin BV post n:60**	Total n:453
RG	65%	71%	75%	77%	67%	73%	65-75%
RC	32%	14%	20%	26%	26%	32%	15-30%
RP	33%	58%	55%	51%	41%	42%	

Conflictos de interés: La autora declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, Janssen, Roche, Genzyme, Sandoz, Takeda y Astrazeneca por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías en las que ha participado.

Bibliografía

1. Longley J y Johnson P.W.M, Personalized medicine for Hodgkin lymphoma: Mitigating toxicity while preserving cure. Hematological Oncology. 2021;39(S1):39-45.
2. Hutchings M, Radford J, Długosz-Danecka M y col. Brentuximab Vedotin with chemotherapy for patients with previously untreated, stage III or IV cHL: a 5 year update of the phase 3 Echelon-1 study. S205, European Hematology Association (EHA2021) Congress in June 2021. Disponible en: EHA Open Access Library.
3. Crigg A, Lacasce A, Barlett N y col. Brentuximab Vedotin with chemotherapy in adolescents and young adults (AYAS) with stage III or IV Hodgkin Lymphoma: a subgroup analysis from phase 3 ECHELON-1 study. EP769, European Hematology Association (EHA2021) Congress in June 2021.
4. Damaschin C, Goergen H, Kreissl S y col. BV-containing escalated BEACOPP variants for newly diagnosed advanced cHL: follow up analysis of a randomized phase II study from the GHSG. S209, European Hematology Association (EHA2021) Congress in June 2021. Disponible en: EHA Open Access Library. Leukemia. 2021 Aug 18.
5. Allen P, Savas H, Evens A y col. Pembrolizumab followed by AVD in untreated early unfavorable and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. Blood. 2021; 137(10) 1318-1326.
6. Bröckelmann PJ, Goergen H, Keller U y col. Efficacy of Nivolumab and AVD in Early-Stage Unfavorable cHL : The Randomized Phase 2 GHSG NIVAHL Trial. JAMA Oncol. 2020;6(6):872-880.
7. Ramchandren R, Domingo-Domènech E, Rueda A y col. Nivolumab for Newly Diagnosed Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma: Safety and Efficacy in the Phase II CheckMate 205 Study. J Clin Oncol. 2019 37:23, 1997-2007.
8. Kuruvilla J, Keating A and Crump M; How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2011; 117 (16): 4208-4217.
9. Driessen J, Kersten M , Visser L y col. Long term follow-up and biomarker analyses of R/R HL patients treated with BV and DHAP: the HOVON/LLPC transplant BRAVE study. EP766, European Hematology Association (EHA2021) Congress in June 2021. Disponible en EHA Open Access Library.
10. Mochkin N, Vladislav S, Mamedova A y col. Preliminary results of the combination of Nivolumab and DHAP in patients with R/R cHL as a second-line therapy before ASCT. EP772 European Hematology Association (EHA2021) Congress in June 2021. Disponible en EHA Open Access Library.
11. Ansell S, Bröckelmann S, von Keudell G y col. 074 Nivolumab for R/R cHL after ASCT: 5 year overall survival from the phase 2 Checkmate 205 study. Hematological Oncology, 39, 122-124.
12. Wu J, Sony G, Chen X y col, CAMRELIZUMAB for R/R cHL: 3 year outcome of a multicenter phase 2 study. S206, European Hematology Association (EHA2021) Congress in June 2021. Disponible en EHA Open Access Library.
13. Song y, Gao Q, Zhang H y col. TISLELIZUMAB for R/R HL: Long term follow up efficacy and safety results of a phase 2 study. S207, European Hematology Association (EHA2021) Congress in June 2021. Disponible en EHA Open Access Library.
14. Zinzani P, Carlo-Stella C, Hamadani M y col. 075CAMIDANLUMAB TESIRINE efficacy and safety in an open-label, multicenter, phase 2 study of patients with R/R cHL. Hematological Oncology. 2021;39(S1):125-127.
15. Zinzani P, Lee H, Armand P y col. Three-year follow up of Keynote-087: Pembrolizumab mono therapy in R/R cHL. Blood. 2019; 134 (Supplement_1): 240.

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.

Trombocitopenia inmune trombótica inducida por vacuna. Una nueva enfermedad creada por el hombre

Vaccine induced immune thrombotic thrombocitopenia. A new man-made disease

Ceresetto, José

Servicio de Hematología, Hospital Británico de Buenos Aires.

jceresetto@intramed.net

SESION EHA - SAH COVID

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 113-121
Octubre 2021

Palabras claves: VITT,
trombosis y trombocitopenia,
vacuna COVID-19,
Astra Zeneca.

Keywords: VITT,
thrombosis and thrombocytopenia,
COVID-19 vaccines,
Astra Zeneca.

Resumen

La trombocitopenia inmune trombótica inducida por la vacuna (VITT) para el coronavirus SARS-COV-2 es una nueva entidad clínica descripta por primera vez en marzo del 2021. Se trata de una microangiopatía trombótica generada por una respuesta inmune inadecuada al vector adenoviral utilizado para transportar la glicoproteína S del coronavirus. Tiene una péntada diagnóstica característica que muestra 1) asociación temporal con la vacuna COVID-19 a adenovirus 26, 2) un evento trombótico agudo, generalmente extenso y severo, 3) plaquetopenia menor a 150.000/mm^3, 4) valores de dímero-D mayores a 4000 ng/mL FEU y 5) anticuerpos para factor 4 plaquetario (F4P) detectados por ELISA. El cuadro tiene una fisiopatología semejante a la de la trombocitopenia inmune por heparina (HIT) y una alta mortalidad, con lo que, a partir de su descripción, muchos gobiernos han pausado el uso de la vacuna para COVID-19. Así se ha generado una controversia en el mundo científico sobre el principio fundamental de ***"primero no dañar"*** con el uso de vacunas que repercutirá en la población, especialmente en países como el nuestro, donde existe una enorme desconfianza en el sistema de salud. En este resumen revisaremos lo que conocemos en apenas cinco meses del nacimiento de esta enfermedad, describiremos sus características, diagnóstico y tratamiento, pero fundamentalmente trataremos de ponerla en el contexto global de la realidad de esta pandemia para definir el verdadero enemigo con el que nos enfrentamos. Aquí, el malo de la película es otro.

Abstract

Vaccine-induced thrombotic immune thrombocytopenia (VITT) for the SARS-COV-2 coronavirus is a new clinical entity first described in March 2021. It is a thrombotic microangiopathy produced by an inadequate immune response to the adenoviral vector used to carry the coronavirus glycoprotein S particle. It has a diagnostic pentad with 1) temporal association with the COVID-19 vaccine of adenovirus 26, 2) an acute thrombotic event, mostly extensive and severe 3) thrombocytopenia of less than 150,000

/ mm³, 4) D-dimer values greater than 4000 ng/mL FEU and 5) antibodies to platelet factor 4 (F4P) detected by ELISA. This condition has a pathophysiology very similar to that of heparin immune thrombocytopenia (HIT) and a high mortality. Because of this, many governments have paused the use of COVID-19's vaccine. They have also generated a dilemma in the scientific world about the principle of "not to harm" that has had an impact in countries like ours, where there is not much trust in the public health system. In this summary we will review what we know about this disease, we will describe its characteristics, diagnosis, and treatment, but fundamentally we will try to put this rare syndrome in context of the whole word COVID-19 pandemic and see where the real problem is. Here, the bad guy is another one.

La trombocitopenia inmune trombótica inducida por algunas de las vacunas diseñadas para combatir al coronavirus SARS-COV-2 ha cautivado la atención del mundo por tratarse de una complicación inesperada en pacientes generalmente jóvenes y sin antecedentes de otra patología[1,2]. Pero a pesar de ser un evento extremadamente raro que se ha descripto sólo con dos tipos de vacunas que utilizan vectores adenovirales de replicación incompetente, la conmoción por su presencia ha sido de tal magnitud, que ha logrado desestabilizar a la campaña de vacunación más importante en la historia de la humanidad[3].

El concepto del síndrome de trombocitopenia trombótica (TTS) NO es algo nuevo entre los hematólogos, pero sí lo es que pueda producirse en respuesta a un virus inofensivo para los hombres como lo es el adenovirus 26 de chimpancé. Este virus intermediario se utiliza como transporte de la partícula del coronavirus *spike* (S) capaz de generar los anticuerpos para detener, por medio de vacunas, a la pandemia del SARS-COV-2. El adenovirus 26 se seleccionó porque era incapaz de enfermar al hombre y se podía usar aún en pacientes inmunocomprometidos. Ésta es una de múltiples estrategias de vacunas generadas a una velocidad sin precedentes para detener una de las enfermedades más complejas con las que nos hemos encontrado. Pero por esas cosas que aún nos sorprenden, lo que debía ser un vector inadvertido de la vacuna termina provocando una reacción en cadena de fenómenos inmunes con activación de las plaquetas y eventos tromboembólicos masivos, muy semejante al cuadro de trombocitopenia inmune por heparina[2-5].

Las dos vacunas relacionadas con VITT son a) ChAdOx1nCOV-19 producida por Oxford/Astra Zeneca (AZ), cuyo nombre comercial es Vaxzevria o Covishield para la misma vacuna licenciada para su producción al Instituto de Suero de la India y b) Ad26.COV2.S producida por Janssen/Johnson & Johnson (J&J). Ambas utilizan el mismo vector viral de Adenovirus pero no son las únicas que usan esta tecnología. Por ejemplo, la vacuna Ad 5-nCOV de Cansino Bio de origen chino usa el adenovirus tipo 5 y la vacuna Sputnik V producida en Rusia tiene adenovirus tipo 26 en su componente 1 y adenovirus 5 en el componente 2. Pero hasta el momento ninguna de ellas se ha relacionado a eventos trombóticos. Tampoco se han asociado a VITT las vacunas a ARN como la de Pfizer (BNT162b2) y la de Moderna (mRNA-1273). Estos datos toman relevancia si consideramos que en Argentina sobre los 35 millones de dosis que llegaron hasta julio 2021, casi 9 millones provienen de AZ[6].

Y si bien todos reconocemos que las vacunas no están exentas de riesgo y estamos acostumbrados a encontrar complicaciones inmunes por vacunas como púrpura trombocitopénica inmune o síndrome de Guillain-Barré, la severidad de esta nueva entidad es de una magnitud inesperada, con una mortalidad de hasta 20-50%[4].

El fenómeno de esta nueva enfermedad se describió por primera vez a fines de febrero del 2021 en una enfermera de Austria que falleció por una trombosis esplácnica y que tenía simultáneamente plaquetopenia. Esto ocurrió un mes más tarde de que la agencia regulatoria de medicamentos europea (EMA) autorizara el uso de la vacuna de Astra Zeneca el 29 de enero 2021 a partir de la publicación del estudio fase III en Lancet el 9 de enero 2021[7]. Extrañamente, en el estudio original del uso de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 sobre más de 24.000 voluntarios de UK, Brasil y Sud África ninguno presentó esta patología trombótica. Para el 15 de marzo del 2021 el sistema de fármaco vigilancia Eudra-Vigilance que reporta en forma pasiva a la EMA ya tenía más de 20 casos documentados y en un comunicado oficial de la agencia se indica que la evidencia muestra una posible asociación entre la vacuna de Astra Zeneca y los eventos adversos de trombosis. Por entonces ya en 18 países (principalmente de Europa) se suspendió

transitoriamente el uso de la vacuna debido a los episodios de trombosis. El 9 y 16 de abril del 2021 se publican en el prestigioso *New England Journal of Medicine* tres artículos sobre 30 casos de trombocitopenia trombótica[8-10] y Greinacher (especialista en HIT) desde Alemania aventura un mecanismo de origen inmune con anticuerpos contra el Factor 4 plaquetario capaz de activar y consumir plaquetas provocando trombosis en distintos territorios[8]. Este cuadro se produce sin contacto previo con heparina y en pacientes sanos y predominantemente jóvenes. Casi simultáneamente el 13 de abril el organismo americano de seguridad en vacunas (VAERS) describe en JAMA 15 casos de trombosis y trombocitopenia por la vacuna de dosis única de Janssen y que utiliza como vector al adenovirus 26 muy similar al reportado para la vacuna de Oxford. En mayo 2021 ya eran 28 casos con TTS en EE. UU[5]. En el último reporte de la EMA 309 casos de VITT y 116 TSVC fueron reportados sobre 400 millones de vacunados con AZ. En un reporte del Reino Unido (UK) de principios de agosto, Pavord describe 220 pacientes con VITT sobre 24 millones de dosis de la vacuna Astra Zeneca[11].

Epidemiológicamente el cuadro de VITT se presentó especialmente en pacientes jóvenes y mujeres, pero esto se relacionó con la autorización inicial de la vacuna para ser utilizada en pacientes entre 18 y 60 años y a la gran disponibilidad para su uso en UK en el personal de salud, que en general es predominantemente femenino[3-6]. La frecuencia de trombosis es diferente dependiendo del origen de los datos. Los reportes más confiables son de Alemania, que refiere 1 caso cada 55000 vacunados y de UK de 1 en 100000 vacunados en los mayores a 65 años y 1 en 50000 en los menores a 50 años[11]. El estudio inglés reciente con 220 pacientes confirmados de VITT muestra un promedio de edad de 48 años con el 85% de los pacientes menores de 60 y un ligero predominio no significativo del sexo femenino (54% mujeres). El promedio de tiempo transcurrido entre la vacuna y la clínica fue de 14 días (rango 5-54) pero sólo 3% se diagnosticaron entre 30 y 50 días post vacuna. Ninguno de los casos tenía mayor preponderancia de uso de anticonceptivos orales, antecedente de trombosis, trombofilia o síndrome antifosfolipídico, cáncer activo o uso de heparina. Contrariamente a lo que la mayoría de la población cree, el hecho de estar anticoagulado por otra enfermedad previa (FA, TVP/TEP) no ejercía ninguna protección para evitar VITT.

En cuanto a la fisiopatología de por qué se produce este extraño fenómeno trombótico asociado a una vacuna, muchas de las explicaciones las hallamos en las coincidencias con la trombocitopenia trombótica inducida por la heparina. Idéntico síndrome, pero sin contacto con heparina, se ha descripto con otras moléculas con fuerte carga negativa como los oligosacáridos condroitin sulfato hipersulfatado y el pentosan polisulfato[12,13]. Aparentemente a partir de algún componente aniónico de la vacuna se activa la producción de autoanticuerpos contra el factor 4 plaquetario. Este activador del anticuerpo no parece ser la proteína S *(spike)* del coronavirus sino parte del vector utilizado para su transporte, en este caso un tipo particular de adenovirus de chimpancé denominado 26 (Ad26)[10]. La plataforma Ad26 es utilizada por las dos vacunas relacionadas con VITT y en ambas se aplica una tecnología semejante para elaborar la vacuna del SARS COV2. Una vez conformado el complejo "F4P/polianiones no heparínicos/anticuerpo" éste se une al receptor FcγRIIa de las plaquetas activando la agregación y la formación en el endotelio de micro trombosis. Las plaquetas activadas por este mecanismo inmuno-trombótico liberan más F4P generando un círculo vicioso con expresión de P-selectina, liberación de micropartículas y activación de la cascada de coagulación[12,13]. El complejo F4P/polianión – anticuerpo es capaz de activar también a monocitos y neutrófilos y esto determina la expresión de factor tisular, netosis y mayor activación de la hemostasia. Por otro lado, el F4P inhibe a los glicosaminoglicanos protectores del endotelio y lo activan transformándolo en protrombótico. El consumo de factores de coagulación, de plaquetas y la formación de dímeros-D son la consecuencia lógica de todo este mecanismo procoagulante y esto explica la formación de trombos en múltiples territorios arteriales y venosos. Un cuadro que comparte con la trombocitopenia inmune desencadenada por la heparina[8-10].

Sorprendentemente, en un estudio reciente de Noruega hecho en trabajadores de salud vacunados con la vacuna de Oxford, encontraron que 1,2% de los testeos tenían anticuerpos positivos contra F4P polianiones, pero que estos anticuerpos no eran capaces de activar a las plaquetas[14]. En una explicación fisiopatológica de un cuadro semejante de TTS por

la heparina (HIT) Warketin describió un fenómeno con forma de pirámide que bien podría aplicarse a este síndrome único. En él se describe en la base de la pirámide una gran cantidad de pacientes que son capaces de formar anticuerpos contra el F4P/poli aniones endógenos no heparínicos, luego en un menor número de casos se describen pruebas antigénicas (ELISA) positivas, con menos frecuencia pruebas funcionales que demuestran la activación de plaquetas y finalmente un reducido número de eventos clínicos con trombosis. De esta forma se explica lo infrecuente de la presentación de VITT como síndrome clínico[8].

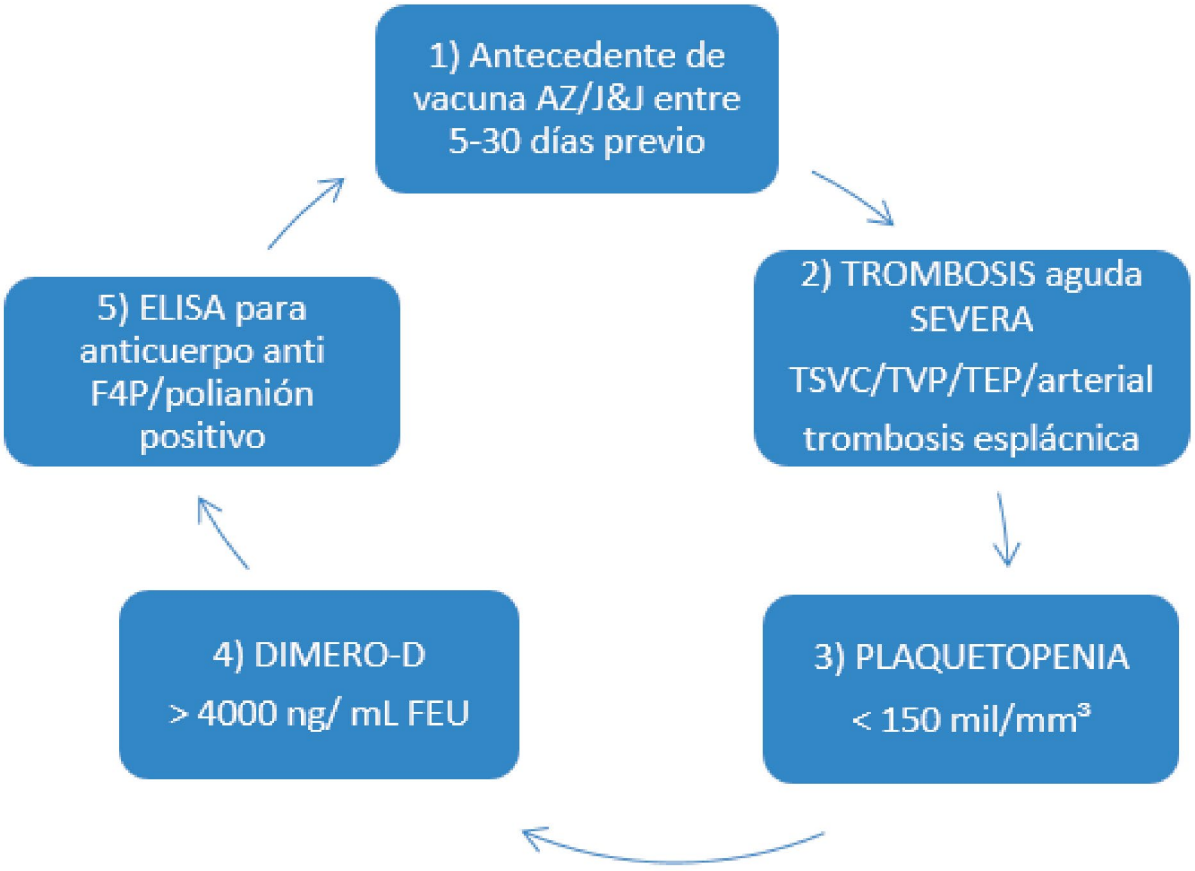
El diagnóstico de VITT se basa en una péntada específica y única[11] (Figura 1):

1) haber recibido la vacuna para COVID-19 entre 5 y 30 días previo al evento trombótico (Astra Zeneca o Janssen solamente}
2) evento trombótico agudo (arterial o venoso)
3) trombocitopenia < 150.000/mm³
4) dímero-D elevado (> 4000 ng/mL FEU}
5) anticuerpos anti F4P por ELISA

Si los 5 elementos están presentes el diagnóstico está confirmado y es definitivo. En caso de presencia de 4 de los 5 criterios el diagnóstico es **probable** o también si los valores de DD están entre 2000 y 4000 ng/mL FEU y los otros 4 elementos están presentes. Cuando 2 de los criterios faltan o los valores de DD se mantienen entre 2000 y 4000 ng/mL FEU con tres criterios más presentes el diagnóstico es tan sólo definido como **posible**. Con un diagnóstico confirmado o probable debemos iniciar siempre el tratamiento específico de VITT[11].

Los episodios de trombosis originalmente se circunscribieron a los senos venosos cerebrales (TSVC) y las venas esplácnicas, pero pronto quedó claro que simultáneamente ocurría trombosis en diversas arterias y en el eje venoso TVP/TEP. La trombosis arterial puede ocurrir en la aorta o en alguna de las extremidades, ser causa de un ACV o de un infarto de miocardio (IAM). Se ha relacionado una mayor incidencia de eventos arteriales en pacientes más añosos, posiblemente con mayores factores de riesgo de patología arterial. En casi un tercio de los

Figura 1. Péntada diagnóstica de VITT



casos, los eventos ocurren en más de un territorio vascular simultáneamente. Una de las complicaciones más devastadoras que puede presentarse es la transformación hemorrágica luego de la TSVC que se detecta en el 36% a 53% de los pacientes[15-17]. Su fisiopatología se relaciona con un gran compromiso trombótico en múltiples senos cerebrales que eleva la presión intracraneal bruscamente y a la plaquetopenia extrema concomitante. La posibilidad de muerte en este contexto ha sido tan alta como 70%. En diversas series el porcentaje de TSVC llega al 50% de los casos, trombosis esplácnica en el 20%, TVP/TEP en el 40% y eventos de trombosis arterial en el 20% predominantemente en arterias periféricas (12%) pero también IAM o ACV[11,13].

El cuadro se completa con un laboratorio específico que muestra plaquetopenia, dímero D (DD) muy elevado, muchas veces consumo de factores de coagulación y de fibrinógeno y la presencia de anticuerpos por ELISA para el F4P[18-20]. El estudio inicial debería constar de un hemograma con recuento de plaquetas, un extendido o frotis de sangre periférica, un estudio basal de coagulación (TP, aPTT y fibrinógeno) una medición de dímero-D cuantitativo y las determinaciones necesarias para descartar otras patologías similares. La trombocitopenia junto con la trombosis es posiblemente la forma más fácil de evocar al síndrome. Los recuentos de plaquetas son inferiores a 30.000/mm³ al diagnóstico en una cuarta parte de los casos, pero en promedio están en valores de 50 mil/mm³. Apenas el 5% de los pacientes tienen plaquetas mayores a 150000/mm³ pero en los días subsiguientes en recuento inexorablemente baja a medida que se profundiza el cuadro[11]. Esto significa que se puede descartar el diagnóstico de VITT si no hay trombocitopenia en ningún momento de la evolución del cuadro. Los valores de DD son extremadamente altos, mucho más de los esperados para una trombosis. Valores por encima de 20.000 ng/mL FEU son habituales y en la definición de VITT uno de los componentes de la péntada diagnóstica es tener DD mayor a 4000 ng/mL FEU. El consumo de factores de coagulación, plaquetopenia y aumento de DD pueden hacer pensar en una coagulación intravascular diseminada (CID), pero la fisiopatología del cuadro será diferente y, por supuesto, también su tratamiento. En general, además de que predomina más la trombosis que el sangrado, en la VITT, los niveles de DD serán desproporcionadamente más altos que los valores de factores o de fibrinógeno[20].

Una de las características distintivas del síndrome es la presencia de anticuerpos Ig G contra el factor 4 plaquetario/polianión. La determinación de este anticuerpo no puede hacerse por un método funcional que utilice heparina porque el auto anticuerpo de la VITT NO REACCIONA con heparina. Sólo son útiles las pruebas antigénicas por ELISA con lo que la evaluación que tenemos disponible en nuestro medio NO SIRVE para confirmar la presencia de estos anticuerpos. De esta forma la prueba de liberación de serotonina, la expresión de P-selectina o la activación de plaquetas inducida por heparina o HIPA, utilizadas para confirmar la presencia de trombocitopenia inmune asociada a heparina, no deben indicarse. Con esto, el diagnóstico definitivo de VITT será muy complicado, ya que mientras que no tengamos el acceso a las pruebas de ELISA para detectar el anticuerpo anti F4P/polianión sólo serán casos probables según los criterios actuales para definir el síndrome. Se han descripto pruebas funcionales para diagnóstico de VITT mediante el agregado de F4P sin heparina a la reacción de liberación de serotonina, pero eso sólo es posible en laboratorios de investigación con tecnología especializada en HIT[18-20].

Los diagnósticos diferenciales del VITT son, por supuesto, las otras trombocitopenias trombóticas como trombocitopenia inmune por heparina (HIT), púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), síndrome antifosfolipídico (SAFL) y especialmente SAFL catastrófico, síndrome urémico hemolítico atípico (SHU atípico), cáncer con microangiopatía trombótica, hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), trombofilias y también púrpura trombocitopénica inmune (PTI) o toxicidad por medicamentos como condroitin sulfato hiper sulfatado[13].

El tratamiento de este cuadro se basa en la anticoagulación y el bloqueo del fenómeno inmuno-trombótico que se gatilla por los autoanticuerpos.

a) <u>Control del fenómeno inmune:</u> uso de inmunoglobulina humana endovenosa (IVIG) en dosis de 1 gr/kg por dos días. El bloqueo de los autoanticuerpos contra F4P tiene un efecto inmediato al inhibir competitivamente la interacción con el receptor FcγIIa de las plaquetas[21-23]. De esta forma, permite la recuperación del recuento de plaquetas, normalización de los factores de coagulación y de DD. Con la hemostasia recuperada se puede iniciar el tratamiento anticoagulante y alejar el riesgo de transfor-

mación hemorrágica en los casos de TSVC[23]. En algunos casos también se han utilizado simultáneamente corticoides, especialmente cuando el recuento de plaquetas al diagnóstico es menor a 30.000/mm³ o si no hay respuesta a IVIG[3,13]. Cuando no hay respuesta a la inmunoglobulina una alternativa como segunda línea terapéutica es la plasmaféresis. En un trabajo reciente sólo el 7% de los pacientes requirió recambio de plasma, pero de este grupo la sobrevida del cuadro llegó al 90%[11]. Sin embargo, en esta misma serie se recomienda para los pacientes que debutan su enfermedad como una TSVC y recuentos de plaquetas menores a 30 mil/mm³ comenzar con plasmaféresis de inicio, dada la alta mortalidad del síndrome.

b) Anticoagulación NO heparínica: por el evento trombótico muy semejante a la trombocitopenia inmune por heparina se recomienda iniciar el tratamiento anticoagulante con otros agentes. Es decir que no podemos usar heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular (HBPM) y como ocurre en el HIT, tampoco los antagonistas de la vitamina K (AVK). En Europa y EEUU se utilizan los pentasacáridos (fondaparinux), heparinoides (danaparoid) y antitrombínicos directos (bivalhirudina y argatrobán), pero ninguna de estas drogas está disponible en nuestro medio. La única posibilidad de uso de anticoagulantes es usar los anticoagulantes orales directos como dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. La dosis recomendada es la misma que para el tratamiento de TVP/TEP y la duración del tratamiento no debería superar los tres meses ya que el evento trombótico se debe a un factor de riesgo transitorio.

c) Se recomienda mantener niveles de fibrinógeno por encima de 150 mg/L y no utilizar transfusiones de plaquetas, excepto si el recuento es menor de 20.000/mm³ y existe un sangrado con riesgo de vida, por ejemplo, sangrado intracraneal.

d) El cuadro de VITT es de una severidad tal que se sugiere iniciar el tratamiento aún sin tener la confirmación diagnóstica. Basta con el antecedente de la vacuna, trombosis y trombocitopenia sin que pueda explicarse por otra patología. El paciente debe además ser trasladado a un centro de mayor complejidad por la naturaleza del cuadro[2,3,13].

Se ha propuesto en forma experimental una alternativa terapéutica de manera semejante a la utilizada en el HIT mediante el uso de ibrutinib que es capaz de inhibir al receptor FcγII de las plaquetas y que impide la activación y agregación de éstas[24]. Y por supuesto no aplicar la segunda dosis de vacuna a adenovirus (usar una alternativa de vacuna en base a RNA).

El pronóstico de la VITT es grave y según las series tiene una mortalidad entre el 20 y 60%. Las series iniciales que describieron el cuadro hablan de 35 a 60% de mortalidad[9-11]. El reporte del UK reportó una mortalidad de 22%. En todo caso los pacientes con peor pronóstico fueron los pacientes con TSVC, transformación hemorrágica y plaquetopenia severa[11].

Entre las dudas que aún no hemos resuelto con este raro fenómeno de trombosis y trombocitopenia por la vacuna para coronavirus podemos mencionar: ¿Todas las vacunas a adenovirus pueden dar VITT o sólo estas dos específicas? ¿Por qué no se evidenció en los estudios iniciales? ¿Existen casos subclínicos con caída de plaquetas por activación del F4P y trombosis oculta? ¿Por qué predominan las trombosis en senos venosos cerebrales y esplácnicas? ¿Por qué el cuadro predomina en pacientes jóvenes? ¿Los pacientes con antecedente de TSVC, trombofilia de alto riesgo o TVP/TEP tienen un riesgo mayor? ¿Los pacientes anticoagulados con DOACs están más protegidos?

Finalmente debemos reflexionar sobre las consecuencias de esta rara complicación de la vacuna para COVID-19 en países de escasos recursos como el nuestro[2,25]. Indudablemente la difusión de la noticia y, especialmente, la conducta de muchos gobiernos de suspender la vacunación para coronavirus ha provocado un efecto dominó mundial de temor a la vacuna. Ha sacudido la confianza en las vacunas y ha demorado la llegada de la única alternativa posible pada contener esta pandemia[25]. En una encuesta reciente en Dinamarca la intención de vacunarse había bajado más de un 50%, especialmente en los denominados grupos "antivacunas". Los números en más de 1600 encuestados en la población general danesa mostraban que el 89% se vacunaría con vacunas a RNA, pero apenas 58% lo haría con la de Astra Zeneca[26]. Y en grupos que no aprueban a las vacunas apenas 25% lo haría con vacunas basadas en adenovirus. Países cercanos como Chile dejó de usar la vacuna que usa la plataforma de Oxford y en muchos otros se ha limitado su uso a los mayores de 60 años como en Alemania e Italia. En el Reino Uni-

do se considera no usarla para menores de 40 y debe ofrecerse una "alternativa" para vacunarse. En EEUU no hay un límite preestablecido para la vacuna de Janssen, que se ha vuelto a distribuir desde el 27 de abril, pero se entrega material educativo adicional a los menores de 50 años que deseen vacunarse con esta vacuna. Canadá ha colocado en el prospecto un *"warning label"* sobre los riesgos de la vacuna y no permite su uso en menores de 55 años. El precepto invocado del "Principio de Precaución" al anticipar un daño antes de que este ocurra en la salud pública ha primado en muchos países y es atendible. Por otro lado, la prensa adversa, que comunica noticias de alto impacto sin medir sus consecuencias y las recomendaciones de muchos profesionales médicos, que opinan sin saber del tema, no han ayudado a la escasa credibilidad que tienen los responsables de la salud pública del tema. Es como si alentáramos a no hacer una cirugía por temor a la anestesia, o a no usar a la heparina por la posibilidad de trombocitopenia inmune por heparina.

En un estudio italiano sobre riesgo/beneficio del uso de la vacuna de AZ una simulación con los datos nacionales de seguridad demuestra que excepto, en los menores de 30 años, los beneficios de la vacuna superan con mucho los riesgos de la muerte por COVID-19 por no estar vacunados[27]. Si bien la Argentina no ha reportado ningún caso confirmado de VITT en la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas (CoNaSeVa) hasta la fecha, debemos tener en cuenta que no contamos con un método confirmatorio del diagnóstico (ELISA para F4P). Una editorial reciente de Ruth Karron (John Hopkins, Maryland) refiere que si se compara con NO VACUNARSE los beneficios de hacerlo con cualquiera de las vacunas cuestionadas exceden por lejos a los riesgos en todas las edades y que, además, esto puntualmente ocurre en buena parte del mundo donde estas vacunas son la única o la más importante alternativa para salvar vidas[28]. Así una nota reciente del editor de una importante publicación se refiere a que "suspender precautoriamente la vacuna para COVID de AZ va a causar un gran daño a la salud pública"[29]. Tengamos en cuenta que la mortalidad por la neumonía por COVID es del 2,17% en el mundo y del 2,14% en Argentina y que la posibilidad de muerte se reduce un 82% con la vacuna[30]. Por otro lado, la mortalidad de un evento trombótico asociado a la vacuna es de 22% en una incidencia de 1 cada 100 mil vacunados, claramente inferior a la mortalidad del virus. De hecho, una presentación al comité de asesoramiento de vacunas del CDC del 25 de abril 2021 calculó que sólo por suspender la vacuna de Janssen en menores de 50 años se aumentaría en 1000 muertes al mes por COVID en EE. UU. Y se resaltaba el hecho de que, al ser una sola dosis, esta vacuna es ideal para la población con difícil acceso como los que viven en situación de calle o que no tienen los recursos de infraestructura para una vacuna a ARN. Debemos tener en cuenta también que la vacuna de AZ creada en la Universidad de Oxford (UK) tiene un costo significativamente menor a sus competidoras y esto por una decisión humanitaria de los científicos que la desarrollaron. Así según datos del Ministerio de Salud de Argentina el costo de la vacuna de AZ para nuestro país es de 4 dólares la dosis, mientras que la vacuna Sputnik V sale 10 dólares la dosis, la de Sinopharm 20 y la de Moderna 21,5 dólares, es decir cinco veces más cara. La vacuna de AZ está distribuida con el sistema COVAX, un mecanismo de la OMS para certificar la llegada de manera justa de la vacuna para COVID-19, sin importar los recursos de cada nación. Posiblemente por esto es la vacuna que en más países del mundo se distribuye con un total de 184 países comparado con 112 de Pfizer, 66 de Moderna, 64 de Sinopharm y 49 de la Sputnik V. Tenemos que ser muy prudentes al sugerir que, por un efecto adverso muy infrecuente de una vacuna, queden afuera del sistema las dos vacunas con mayor impacto económico y logístico en países de escasos recursos (AZ por ser la más económica y J&J por ser una sola dosis)[12].

Las diferentes sociedades científicas han publicado recomendaciones para este raro síndrome basadas en la evidencia actual de los casos reportados de VITT. La EMA en junio 2021 con los datos de Eudra Vigilance considera una posible relación causal entre la vacuna de AZ y el síndrome de trombosis y trombocitopenia y recomienda que el uso de la vacuna sea según las normas de cada país. Pero no recomiendan una vacuna sobre las otras. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda continuar con todas las vacunas aprobadas hasta el momento sin preferencia de ninguna de ellas. Esta misma sugerencia se ha publicado por diferentes expertos en nuestro medio[6,25] y por el grupo CAHT desde donde han salido diversos comunicados a la población general.

Este mensaje para los médicos y para pacientes es muy claro y concreto:

1) No se debe recomendar una vacuna sobre otras hasta la fecha en ningún grupo etario y en ninguna patología o sexo.
2) Las personas con antecedente de trombosis o de trombofilia pueden recibir cualquiera de las vacunas para COVID-19 disponibles.
3) No se debe tomar ningún medicamento para evitar la trombosis con la vacuna de AZ (sea aspirina, HBPM o anticoagulantes directos)
4) Los pacientes anticoagulados pueden recibir cualquiera de las vacunas por inyección intramuscular en el deltoides y no deben suspender la anticoagulación previo a la vacunación.
5) Ni el embarazo ni el uso de anticonceptivos orales contraindica el uso de la vacuna AZ para COVID-19.
6) Todos los casos reportados hasta la fecha han sido luego de la primera dosis con lo que aplicarse la segunda dosis de AZ no trae aparejado riesgo alguno de VITT.
7) No tiene sentido monitorear el recuento de plaquetas o de dímero-d luego de la vacuna de AZ y mucho menos hacer una prueba de ELISA para detección de anticuerpos contra F4P.
8) Con las vacunas para SARS-COV2 es esperable presentar fiebre, cefalea, malestar general o dolor en el brazo de la inyección por 24 a 72 horas. Si luego del cuarto día aparece cefalea intensa, mareos, trastornos visuales, signos de foco neurológico, vómitos o dolor abdominal, asimetría en una pierna, falta de aire o dolor de pecho se debe consultar al médico de inmediato para descartar trombosis. Y si se confirma la trombosis se debe hacer un recuento de plaquetas y estudio de coagulación con medición de dímero-D.

Hoy la recomendación del Ministerio de Salud de Argentina y de la CoNaSeVa, luego de evaluar los datos aportados por la EMA, la OMS y la FDA sobre la vacuna de AZ es que, por tratarse de un evento adverso extremadamente infrecuente, se debe continuar con la distribución de ésta en toda la población, sin importar los antecedentes eventuales de trombosis, enfermedades autoinmunes, trombofilia, anticoagulación o embarazo. Las únicas contraindicaciones actuales para la vacuna de AZ son 1) reacción anafiláctica a la primera dosis de AZ, 2) antecedente de trombocitopenia por heparina (HIT), 3) antecedente de síndrome de permeabilidad capilar *(capillary leak syndrome)*, 4) haber presentado VITT con la primera dosis de AZ o Janssen[31].

Como conclusión podemos decir que el cuadro de VITT es extremadamente raro con una péntada diagnóstica característica y un cuadro clínico de múltiples trombosis en diversos parénquimas. Los hematólogos debemos estar alertas, ya que requiere de nuestro conocimiento por su alta mortalidad y su tratamiento específico con anticoagulantes directos, gammaglobulina en altas dosis y hasta eventualmente plasmaféresis. Pero también debemos reconocer que el beneficio de las vacunas para COVID-19 supera ampliamente los riesgos de la vacuna. Especialmente con la de AZ, que representa a casi un tercio de las vacunas disponibles en Argentina. Y donde las ventajas son indudables en países como el nuestro, cuando no contamos con otras vacunas para proteger a la población, cuando la infraestructura necesaria para las vacunas de ARN sólo está disponible en grandes centros urbanos, cuando el costo de la vacuna es una variable trascendental en un país cada vez más pobre y cuando sólo se ha conseguido hasta el momento apenas que un 25% del país esté protegido con las 2 dosis y donde en los países desarrollados ya se está hablando de una tercer dosis de vacuna para COVID-19, algo impensable en este momento para nosotros.

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

Bibliografía

1. Tobaiqy M, Elkout H, MacLure K. Analysis of Thrombotic Adverse Reactions of COVID-19 AstraZeneca Vaccine Reported to EudraVigilance Database. Vaccines (Basel). 2021 Apr 16;9(4):393.
2. Elalamy I, Gerotziafas G, Alamowitch S, Laroche JP, Van Dreden P, Ageno W, Beyer-Westendorf J, Cohen AT, Jimenez D, Brenner B, Middeldorp S, Cacoub P; Scientific Reviewer Committee. SARS-CoV-2 Vaccine and Thrombosis: An Expert Consensus on Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. Thromb Haemost. 2021 Aug;121(8):982-991.

3. Franchini M, Liumbruno GM, Pezzo M. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): Diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. Eur J Haematol. 2021 Aug;107(2):173-180.

4. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, Ay C, Korte W, Scharf RE, Pötzsch B, Greinacher A. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. Hamostaseologie. 2021 Jun;41(3):184-189.

5. Makris M, Pavord S, Lester W, Scully M, Hunt B. Vaccine-induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis (VITT). Res Pract Thromb Haemost. 2021 Jun 1;5(5):e12529.

6. Ceresetto JM. Trombosis y vacuna para COVID-19. ¿Qué podemos decir los hematólogos? Hematología 2021;25:72-75.

7. 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.

8. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021 Jun 3;384(22):2092-2101.

9. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021;384(22):2124-2130.

10. Scully M, Singh D, Lown R et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021;384(23):2202-2211.

11. Pavord S, Scully M, Hunt BJ, y col. Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. N Engl J Med. 2021 Aug 11.

12. McGonagle D, De Marco G, Bridgewood C. Mechanisms of Immunothrombosis in Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Compared to Natural SARS-CoV-2 Infection. J Autoimmun. 2021 Jul;121:102662.

13. Aleem A, Nadeem AJ. Coronavirus (COVID-19) Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT). 2021 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 34033367.

14. Sørvoll IH, Horvei KD, Ernstsen SL et al. An observational study to identify the prevalence of thrombocytopenia and anti-PF4/polyanion antibodies in Norwegian health care workers after COVID-19 vaccination. J Thromb Haemost. 2021;19(7):1813-1818.

15. Perry RJ, Tamborska A, Singh B, y col. CVT After Immunisation Against COVID-19 (CAIAC) collaborators. Cerebral venous thrombosis after vaccination against COVID-19 in the UK: a multicentre cohort study. Lancet. 2021 Aug 6:S0140-6736(21)01608-1.

16. Schulz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, Petzold GC, Piccininni M, Poli S, Röhrig R, Steinmetz H, Thiele T, Kurth T; DGN SARS-CoV-2 Vaccination Study Group. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. Ann Neurol. 2021 Jul 19.

17. Thakur KT, Tamborska A, Wood GK y col. Clinical review of cerebral venous thrombosis in the context of COVID-19 vaccinations: Evaluation, management, and scientific questions. J Neurol Sci. 2021 Aug 15;427:117532.

18. Nazy I, Sachs UJ, Arnold DM, McKenzie SE, Choi P, Althaus K, Ahlen MT, Sharma R, Grace RF, Bakchoul T. Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of VITT against COVID-19: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. J Thromb Haemost. 2021 Jun;19(6):1585-1588.

19. Vercruysse K, Devreese KMJ. Laboratory testing for post ChAdOx1 nCOV-19 vaccination VITT: A challenge. Comment on: Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of VITT against COVID-19: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. J Thromb Haemost. 2021 Jul 27.

20. Favaloro EJ. Laboratory testing for suspected COVID-19 vaccine-induced (immune) thrombotic thrombocytopenia. Int J Lab Hematol. 2021 Aug;43(4):559-570.

21. Thaler J, Ay C, Gleixner KV, Hauswirth AW, Cacioppo F, Grafeneder J, Quehenberger P, Pabinger I, Knöbl P. Successful treatment of vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VIPIT). J Thromb Haemost. 2021 Jul;19(7):1819-1822.

22. Graf T, Thiele T, Klingebiel R, Greinacher A, Schäbitz WR, Greeve I. Immediate high-dose intravenous immunoglobulins followed by direct thrombin-inhibitor treatment is crucial for survival in Sars-Covid-19-adenoviral vector vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia VITT with cerebral sinus venous and portal vein thrombosis. J Neurol. 2021 May 22:1–3.

23. Bourguignon A, Arnold DM, Warkentin TE, Smith JW, Pannu T, Shrum JM, Al Maqrashi ZAA, Shroff A, Lessard MC, Blais N, Kelton JG, Nazy I. Adjunct Immune Globulin for Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2021 Aug 19;385(8):720-728.

24. 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.

25. Korin J. VITT. Un síndrome bebé de 3 meses de edad con genio asesino. Hematología 2021;25:in press.

26. Sønderskov KM, Dinesen PT, Østergaard SD. Sustained COVID-19 vaccine willingness after safety concerns over the Oxford-AstraZeneca vaccine. Dan Med J. 2021 Mar 31;68(5)

27. Palladino R, Ceriotti D, De Ambrosi D y col. A Quantitative Benefit-Risk Analysis of ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine among People under 60 in Italy. Vaccines (Basel). 2021 Jun 8;9(6):618.

28. Karron RA, Key NS, Sharfstein JM. Assessing a Rare and Serious Adverse Event Following Administration of the Ad26.COV2.S Vaccine. JAMA. 2021 Jun 22;325(24):2445-2447. doi: 10.1001/jama.2021.7637. PMID: 33929484.

29. Lazarus JV, Ratzan SC, Palayew A, Gostin LO, Larson HJ, Rabin K, Kimball S, El-Mohandes A. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. Nat Med. 2021 Feb;27(2):225-228.

30. Bourguignon A, Beaulieu C, Belkaid W, Desilets A, Blais N. Incidence of thrombotic outcomes for patients hospitalized and discharged after COVID-19 infection. Thromb Res. 2020;196:491-493.

31. Mendonça SA, Lorincz R, Boucher P, Curiel DT. Adenoviral vector vaccine platforms in the SARS-CoV-2 pandemic. NPJ Vaccines. 2021;6(1):97.

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

Linfomas: novedades en el tratamiento Presente y futuro, ¿dónde estamos y hacia dónde vamos?

Lymphomas: new approaches to treatment Present and future: where are we standing and where are we heading to?

Trucco, José Ignacio[1]; Kalmus, Mariana[2]; Guanchiale, Luciana[3]

[1] Hospital Universitario Austral.
[2] Hospital Italiano de Buenos Aires.
[3] Hospital Privado de Córdoba.

jtrucco@cas.austral.edu.ar
mariana.kalmus@hospitalitaliano.org.ar
luciana.guanchiale@hospitalprivado.com.ar

LINFOMAS. NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 122-139
Octubre 2021

LINFOMA FOLICULAR

Trucco, José Ignacio

Palabras claves: linfoma folicular, recaídos/refractarios, terapias diana.

Keywords: follicular lymphoma, relapsed/refractory, target therapies.

Los linfomas no Hodgkin representan alrededor del 3% de los diagnósticos oncológicos a nivel mundial[(1)], siendo el linfoma folicular el segundo en frecuencia en la población adulta, representando alrededor del 22% de los nuevos casos[(2)].

Se caracteriza por la proliferación de linfocitos transformados del centro germinal, detectándose la t(14:18) en un 85-90% de los pacientes[(3)], lo cual resulta en la sobrexpresión de la proteína anti apoptótica BCL-2, siendo este fenómeno considerado como el primer *"hit"* oncogénico en el desarrollo del linfoma folicular[(4)].

Con el advenimiento de los tratamientos de inmunoquimioterapia a base de anti-CD20, la supervivencia global (SG) a 8 años ronda el 80%[(5)] y la mediana de SG mayor a 10 años.

No obstante, un grupo de pacientes presentará recaídas tempranas, especialmente dentro de los 2 primeros años de su primer tratamiento, constituyendo un subgrupo de alto riesgo y con tasas de supervivencia francamente inferiores[(6)]. Esta población de pacientes representa un desafío, y se han llevado a cabo esfuerzos para mejorar los resultados.

Para el propósito de esta charla nos centraremos en el tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada que requieren tratamiento según criterios de alta carga tumoral, no transformados.

• Tratamiento de primera línea

A la fecha el tratamiento estándar se basa en el uso de inmunoquimioterapia, confirmándose que el agregado de rituximab a la quimioterapia estándar (CVP o CHOP), se asoció a mejoría en la eficacia, así como en las tasas de supervivencia tanto libre de progresión (SLP) como global[(7,8)].

Mútiples estudios compararon diferentes esquemas

de inmunoquimioterapia en un intento de determinar la mejor combinación en primera línea. De los mismos podemos resumir que la eficacia de R-CHOP es superior a R-CVP, con mayor tasa de tiempo a falla de tratamiento a 3 años (57% vs 43%, respectivamente)[5], no superior a R-bendamustina en términos de SLP a 3 años (75% vs. 80% respectivamente)[9] pero con mejor perfil de toxicidad a favor de la combinación de R-bendamustina.

Con el advenimiento de anticuerpos monoclonales de 2ª generación, se llevó a cabo un estudio fase III randomizado que evaluó si la combinación de obinutuzumab-quimioterapia era superior a rituximab-quimioterapia[10], en un intento de mejorar los resultados en la primera línea. Los resultados demostraron una SLP a 3 años significativamente mayor para la rama experimental, pero sin superioridad en términos de SG alejada. El beneficio parecería ser mayor en pacientes con FLIPI ≥3. Se debe considerar que el grupo de pacientes que recibió bendamustina presentó mayor incidencia de eventos infecciosos, lo que llevó a un mayor número de eventos graves en esta rama.

La utilización de mantenimiento con rituximab en aquellos pacientes que han respondido constituye un estándar de tratamiento, mejorando la SLP, no así la SG alejada[11]. Los datos tras bendamustina no son concluyentes en cuanto al beneficio de mantenimiento, con un incremento en el número de eventos infecciosos en este grupo de pacientes.

En los últimos años se han investigado estrategias libres de agentes citotóxicos para el tratamiento de pacientes en primera línea. Un estudio fase II llevado a cabo por el Dr. Fowler y col.[12] del *MD Anderson Cancer Center,* evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de **lenalidomida** (20 mg/d VO días 1-21 c/28 días) + rituximab (375 mg/m² ev. en día 1) por un total máximo de 12 ciclos, en pacientes con linfomas indolentes previamente no tratados. Se incluyeron 46 pacientes con diagnóstico de linfoma folicular evaluables (N= 110 cohorte completa), todos con estadios avanzados III-IV y cumpliendo al menos 1 criterio GELF en el 52% de los casos. Para este subgrupo, la tasa global de respuesta (ORR) alcanzada fue del 98%, con un 87% de respuestas completas. La SLP a 3 años fue del 78.5%, no alcanzándose la mediana, y la SG a 3 años fue del 95%. Similares resultados fueron hallados por otros grupos, con esquemas posológicos ligeramente diferentes[13].

Este régimen *"chemo-fee"*, fue evaluado en primera línea en un estudio multicéntrico fase 3 (RELEVANCE *trial*[14]) que incluyó 1030 pacientes con linfoma folicular no previamente tratado, randomizando los pacientes a recibir **rituximab + lenalidomida** (N= 513) vs. rituximab-quimioterapia (N= 517), siendo R CHOP el esquema más frecuentemente utilizado (72% de los pactes). Ambas ramas incluían mantenimiento con rituximab posterior. La rama experimental no logró mostrar superioridad con respecto a la rama control, siendo la tasa de RC + RCu del 48% [95% IC 44 - 53] y 53% [95% IC 49 - 57] respectivamente, p= 0.13, siendo similares las tasas de SLP a 3 años en ambos grupos, 77% vs. 78% respectivamente, p= 0.48. La SG fue superior al 90% en ambas ramas, sin diferencias significativas. En cuanto a la seguridad, la incidencia de neutropenia grado III-IV fue mayor en la rama de R-quimioterapia (50%) en comparación a la rama experimental (32%), incluso con mayor incidencia de neutropenia febril (7%) para la rama de R-quimioterapia. Coincidente con lo reportado previamente, el esquema R-lenalidomida presentó mayor incidencia de efectos adversos cutáneos (43%), eritema (29%) y diarrea (37%), no mostrando un incremento en segundas neoplasias o eventos tromboembólicos. **Esta combinación no se encuentra aprobada por FDA para el tratamiento de pacientes sin tratamiento previo, ni tampoco se encuentra disponible en nuestro país.**

• Nuevos tratamientos de pacientes recaídos/refractarios

En la actualidad se considera el uso de inmunoquimioterapia como 1ª línea de rescate en aquellos pacientes que recaen tardíamente y no han sido refractarios a rituximab. En caso de pacientes que no hayan recibido bendamustina en la primera línea, una opción atractiva es la combinación obinutuzumab-bendamustina + mantenimiento, que demostró beneficio al ser comparada contra bendamustina monoterapia[15], tanto en SLP como en SG, no evidenciándose mayor toxicidad en contraste a lo mencionado en primera línea.

En la actualidad contamos con nuevas estrategias para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular recaído/refractario, entre las cuales se pueden mencionar el uso de esquemas a base de inmunomoduladores, inhibidores de la PIK3, inhibidores de EZH2, anti CD47 y terapia CAR-T.

La combinación de **lenalidomida y rituximab (R2)** [16] fue evaluada en pacientes recaídos a un tratamiento previo con rituximab, excluyéndose aquéllos refractarios. La duración de la combinación es fija, y la mediana de SLP fue casi 3 veces mayor para la rama experimental (39 meses vs. 14 meses rituximab). **La combinación ha sido aprobada por FDA para su uso, pero no se encuentra aprobada en nuestro país.**

En el caso de los inhibidores de PIK3, contamos con 4 fármacos disponibles: idelalisib, duvelisib, copanlisib y umbralisib. La PIK3, es una quinasa con 4 isoformas (alfa, beta, gamma, delta), siendo las últimas dos expresadas casi de manera restrictiva en células hematopoyéticas[17]. El primer fármaco de esta clase aprobado por ANMAT en 2019 para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular que hayan recibido al menos 2 terapias previas, fue el **idelalisib**. El estudio pivotal[18] incluyó 75 pacientes con diagnóstico de linfoma folicular refractario o recaído dentro de los 6 meses a terapia previa con rituximab y agente alquilante. Los pacientes recibieron una dosis de 125 mg cada 12 hs VO, obteniéndose una ORR de 57%, con bajas tasas de RC (6%) para la población y una mediana de supervivencia libre de progresión menor a 1 año (11 meses). Como es común a esta clase farmacológica, la diarrea fue el EA ≥3 no hematológico más frecuente (13%), con una incidencia de neutropenia del 27%. De especial interés es la incidencia de transaminitis en un 8 a 13% de los pacientes, que llevó a discontinuar el tratamiento en un 4% de los pacientes.

Otras dos moléculas fueron aprobadas por FDA para su uso en esta población de pacientes, **copanlisib** (inhibidor delta y alfa) y el **duvelisib** (inhibidor delta y gamma). Ambas drogas fueron evaluadas en estudios de fase 2, que incluyeron un promedio de 90 pacientes con linfoma folicular refractarios o progresados a 2 líneas de terapias previas con rituximab y quimioterapia o radioinmunoterapia[19,20]. La ORR fue del 59% y 42% respectivamente, con escasas respuestas completas (14% para copanlisib, 1% duvelisib). La mediana de SLP es de aproximadamente 10 meses para ambas drogas. Con un perfil de toxicidad similar, la incidencia de neumonía osciló entre el 5% y el 11%, y el 40% de los pacientes bajo copanlisib presentó hiperglucemia. Se ha reportado incremento en eventos infecciosos con el uso de duvelisib, de mencionar infecciones por Pneumocystis jirovecii y reactivación de CMV, por lo que en los pacientes bajo tratamiento se recomienda profilaxis con trimetoprima sulfametoxazol, y monitoreo de PCR de CMV mensual los primeros 6 meses y luego cada 3 meses[21].

En 2020 se presentaron en ASH los resultados de un estudio fase 2 con **umbralisib**[22] (inhibidor PI3K delta y CKIe) en pacientes con linfoma folicular recaído refractario a 2 líneas previas. Droga oral, monodosis de 800 mg por día. Su eficacia es similar a su clase con ORR 45.3% con sólo un 5% de RC. El perfil de toxicidad es similar, pero menor incidencia de colitis, diarrea y neutropenia. La mediana de SLP fue similar a la de las otras drogas. Recientemente aprobada por FDA para pacientes con linfoma folicular con más de 3 líneas de tratamiento. **Ninguno de los tres compuestos se encuentra aprobado en Argentina para su uso.**

La presencia de mutaciones en reguladores epigenéticos, como es el caso del EZH2[23], cuya incidencia es elevada en linfoma folicular (alrededor de un 20%), ha despertado el interés en su uso como diana terapéutico. Normalmente regula eventos de expresión génica y procesos a nivel del centro germinal. La mutación conlleva aberraciones en la metilación de histonas y eventos oncogénicos. El **tazemetostat** es la primera molécula de clase que inhibe selectivamente al EZH2, tanto *"wild-type"* como mutado. En un estudio fase 2, que incluyó pacientes poli tratados y de alto riesgo con un 50% de la población habiendo presentado POD24, se testeó la eficacia y seguridad de la molécula, observándose mayores tasas de respuestas globales en pacientes *EZH2* mutados (69%), pero incluso mostrando 35% de repuestas globales en pacientes *EZH2 "wild-type"*[24]. Los principales efectos adversos grado 3 o más fueron hematológicos, siendo el más frecuente la trombocitopenia. **La droga ha sido recientemente aprobada por FDA, pero no se encuentra disponible en la Argentina.**

El uso de anticuerpos conjugados a drogas ha sido testeado en estudios fase II, en paciente recaídos/refractarios mostrando resultados alentadores. La combinación de **rituximab-polatuzumab** o **rituximab-pinatuzumab** fue evaluada en el estudio ROMULUS[25] recientemente publicado. Para la cohorte de pacientes con linfoma folicular (41 pacientes) las tasas globales de respuesta oscilaron en 65%, siendo ligeramente superiores para polatuzumab, con mayor tasa de RC (42%). La SLP fue mayor para la combi-

nación con polatuzumab rituximab. El efecto adverso principal fue la neutropenia, pero es de mencionar la neuropatía periférica que conllevó la suspensión del tratamiento en alrededor del 50%. También se han publicado experiencias en combinación con rituximab bendamustina o con obinutuzumab.

La experiencia en otras patologías ha llevado al ensayo de **biTES** en pacientes con linfoma folicular altamente tratados. Dichos anticuerpos biespecíficos actúan mediante una porción de anticuerpo que se une a un efecto T citotóxico, y un segundo anticuerpo específico contra un epitope de la célula blanco. Al momento existen 4 agentes en investigación: **mosunetuzumab**[26] (ev), **odronextamab** (ev), **epcoritamab**[27] (sc), **glofitamab**. En líneas generales, las experiencias con dichos compuestos se basan en estudios primordialmente de fase 1, con un promedio de 60 pacientes con linfoma folicular enrolados y poli tratados. Las tasas globales de respuestas oscilan entre el 60 y el 90%, siendo los eventos de CRS el evento adverso más frecuente.

Por último, el advenimiento de la inmunoterapia y las terapias celulares también han encontrado su nicho en la secuencia de tratamiento de los pacientes con linfoma folicular recaído/refractario.

El **magrolimab** es un anticuerpo dirigido contra CD47, una proteína inhibitoria de la fagocitosis, que se encuentra sobrexpresada en linfomas, favoreciendo de esta manera el escape inmune a la fagocitosis[28]. Los resultados publicados y actualizados en EHA 2019 del fase II, mostraron una eficacia prometedora de la combinación magrolimab-rituximab, con respuestas globales del 66% y completas de alrededor del 20%, con algunos pacientes manteniendo la respuesta más allá de los 20 meses. Los eventos adversos más frecuentes incluyeron reacciones infusionales (38%) y anemia (13%). **No hay aprobación para su uso en linfoma folicular por FDA, ni en nuestro país.**

Finalmente, el uso de plataformas de CAR-T también ha mostrado resultados alentadores. En ASCO/ASH 2020, Jacobson y col. presentaron los resultados preliminares del estudio ZUMA 5[29], sobre el uso de **axicabtagene ciloulеucel (axi-cel)** en pacientes con linfomas indolentes recaídos refractarios. Interesante recalcar que el 55% de los pacientes presentaba POD24. Si bien datos preliminares, la tasa global de respuesta y la tasa de remisión completa fueron sorprendentes, siendo del 95% y 80%, respectivamente, con respuestas sostenidas en el tiempo. Los eventos adversos neurológicos y el CRS fueron consistentes con reportes previos. Una experiencia con **tisagenleucleucel**[30] ha mostrado respuestas similares en una población de alto riesgo por POD24 y refractarios, pero siendo también muy interesante, que se enrolaron pacientes recaídos a trasplante autólogo de médula ósea. Con un seguimiento muy corto, la mediana de SLP no se ha alcanzado, y se aguarda un seguimiento prolongado.

En marzo del 2021, FDA aprobó su uso en pacientes recaídos a dos o más líneas de tratamiento previas. No aprobado en nuestro país para su uso.

Como conclusión, en los últimos años, el tratamiento del linfoma folicular ha ido evolucionando. El uso de quimioterapia en primera línea aún constituye un standard de tratamiento, con esquemas basados en anti CD20 + bendamustina o CHOP, al momento no habiéndose logrado mejorar los resultados.

Para aquellos pacientes que recaen, los ensayos de nuevas terapias han ido concentrándose en nuevas estrategias basadas en diana moleculares o vías de señalización y utilización de terapias celulares. Los pacientes de alto riesgo por ser refractarios a una línea o recaer dentro de los dos primeros años de tratamiento, siguen constituyendo un nicho difícil de tratar donde al momento ninguna estrategia terapéutica ha cambiado el pronóstico. El mejor entendimiento molecular y genético, permitirá en un futuro no lejano poder personalizar tratamientos, prediciendo resistencia a diferentes tipos de terapias, y adoptar una estrategia 'adaptada' al paciente particular.

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

Bibliografía

1. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin´s Lymphoma. Med Sci (Basel) 2021; (9)1: 5
2. De Leval L, Jafee ES. Lymphoma Classification. Cancer J 2020; 26: 176-185
3. Freedman A, Jacobsen E. Follicular Lymphoma: 2020 Update on diagnosis and management. Am J Hematol 2020; 95(3): 316-327
4. Huet S, Sujobert P, Salles G. From genetics to the clinic: a translational perspective of follicular lymphoma. Nature Reviews Cancer 2018;224-239
5. Luminari S, Ferrari A, Manni M y col. Long-term results of the FOLL05

trial comparing R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage symptomatic follicular lymphoma. J Clin Oncol 2018;36(7): 689-696

6. Casulo C, Nastoupil L, Flower NH, Friedberg JW, Flowers CR. Unmet needs in the first-line treatment of follicular lymphoma. Ann Oncol 2017;28(9): 2094-2106
7. Marcus R, Imrie K, Belch A y col. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood 2005;105:1417-1423
8. Hiddermann W, Kneba M, Dreyling M y col. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone. Blood 2005;106:3725-3732
9. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B y col. First-line treatment of patients with indolent non-Hodgkin lymphoma or mantle-cell lymphoma with bendamustine plus rituximab versus R-CHOP or R-CVP: results of the BRIGHT 5-year follow up study. J Clin Oncol 2019;37(12): 984-991
10. Hiddermann W, Barbui AM, Canales MA y col. Immunochemotherapy with Obinutuzumab or rituximab for previously untreated follicular lymphoma in the GALLIUM study: influence of chemotherapy on efficacy and safety. J Clin Oncol 2018;36(23):2395-2404.
11. Bachy E, Seymour JF, Feugier P y col. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA study. J Clin Oncol 2019;37:2815-2824
12. Fowler N, Davis E, Rawal S y col. Safety, activity, and immune effects of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma. Lancet Oncol 2014; 15(12): 1311-1318.
13. Martin P, Jung SH, Pitcher B y col. A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance). Ann Oncol 2017; 28(11): 2806-2812
14. Morschhauser F, Fowler N, Feugier P y col. Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma. N Engl J Med 2018; 379(10): 934-947
15. Cheson B, Chua N, Mayer J y col. Overall survival benefit in patients with rtuximab refractory indolent non-Hodgkin Lymphoma who received Obinutuzumab plus bendamustine induction and Obinutuzumab maintenance in the GADOLIN study. J Clin Oncol 2018;36(22): 2259-2266
16. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K y col. AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. J Clin Oncol 2019;37(14):1188-1199.
17. Vanhaesebroeck B, Guillermet-Guibert J, Graupera M, Bilanges B. The emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signalling. Nat Rev Mol Cell Biol 2010;11:329- 41
18. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S y col. PI3Kd inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymhoma. N Engl J Med. 2014;370(11):1008-1018
19. Dreyling M, Santoro A, Mollica L y col. Phosphatidiylinositol 3-kinase inhibition by copanlisib in relapsed or refractory indolent non – Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2017;35(35): 3898-3905
20. Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM y col. DYNAMO: a phase II study of duvelisib (IPI-145) in patients with refractory indolent non – Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2019;37(11): 912-922
21. Patel K, Danilov A, Pagel J y col. Duvelisib for CLL/SLL and follicular non-Hodgkin lymphoma. Blood 2019;134(19): 1573-1577
22. Zinzani PL, Samaniego F, Jurczak W y col. Umbralisib the once daily dual inhibitor of PIK3d and Casein Kinase-1e demonstrats clinical activity in patients with relapsed or refractory indolent non-hodgkin lymphoma: results from the phase 2 global Unity-NHL Trial. Blood 2020;136(1): 34-35
23. Bödör C, Grossman V, Papov N y col. EZH2 mutations are frequent and represent an early event in follicular lymphoma. Blood 2013; 122(18): 3165-3168
24. Morschhauser F, Salles G, McKay P y col. Interim report from a phase 2 multicenter study of TAZEMETOSTAT an EZH2 inhibitor, in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphomas. Hematol Oncol 2017;35:24-25
25. Morschhauser F, Flinn I, Advani R y col. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non – Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomized study (ROMULUS). Lancet Hematol 2019;1-12. Publicado online: http://dx.doi.org/10.1016/ S2352-3026(19)30026-2
26. Assouline SE, Kim WS, Sehn LH y col. Mosunetuzumab shows promising efficacy in patients with multiply relapsed follicular lymphoma: updated clinical experience from a phase I dose escalation trial. Blood 2020; 136(Suppement 1):42-44
27. Hutchings M, Mous R, Clausen MR y col. Subcutaneous epcoritamab induces complete responses with an encouraging safety profile accorss relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma subtypes, including patients with prior CAR-T therapy: updated dose escalation data. Blood 2020; 136(Supplement 1): 45-46.
28. Advani R, Flinn I, Popplewell L, et al. CD47 blockade by Hu5F9-G4 and rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2018;379:1711-21
29. Jacobson C, Chavez J, Sehgal A y col. Primary analysis of Zuma-5: A phase 2 study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) in patients with Relapsed/Refractory (R/R) Indolent non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). Blood 2020; 136(1):40-41
30. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M y col. Efficacy and safety of tisagenlecleucel in adult patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: interim analysis of the phase 2 ELARA trial. Blood 2020;136(Supplement1):40-41

LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

Kalmus, Mariana

Palabras claves: linfoma del manto,
tratamiento,
terapias diana.

Keywords: mantle cell lymphoma,
treatment,
targeted therapies.

El linfoma del manto (LCM) es una entidad infrecuente que representa 3-10% de todos los linfomas no Hodgkin[1] y es reconocido actualmente por su heterogeneidad biológica y clínica, con un espectro evolutivo que va desde casos indolentes que no requieren tratamiento por años, hasta enfermedades muy agresivas con mal pronóstico. El 80-90% de los casos deriva de linfocitos B *"naïve"* y se presenta como LCM nodal o clásico, con sobreexpresión de *SOX11* e *IGVH* no mutada desde el punto de vista biológico, y clínicamente con poliadenopatías, frecuente compromiso extraganglionar y curso agresivo. El 10-20% restante deriva de linfocitos post centrogerminales y se clasifica como LCM leucémico o no-nodal, se presenta típicamente con *SOX11* negativo e IGVH mutada, compromiso de médula ósea y esplenomegalia y una evolución clínica indolente. Ambos subtipos pueden progresar a una forma muy agresiva que se caracteriza por su morfología blastoide o pleomórfica, Ki67 > 30% y/o mutación de TP53[2].

Las recomendaciones terapéuticas actuales se basan en su mayoría en resultados de estudios prospectivos y consisten en inducción con inmunoquimioterapia +/- consolidación con trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) y terapia de mantenimiento, con esquemas e intensidad que varían en función de la edad y estado funcional del paciente. Con esta estrategia se obtienen respuestas globales (RG) de 60-90%. Sin embargo la mayoría de los pacientes desarrolla recaídas y eventualmente fallece a causa de la enfermedad[3], reportándose una mortalidad relacionada con la enfermedad a 3 años de 38% y una mediana de supervivencia global (SG) de 29 a 52 meses[4].

A continuación se comentan las recomendaciones de tratamiento actuales, las problemáticas y necesidades no satisfechas que presentan, y se desarrollan los avances terapéuticos que intentan responder a estas cuestiones.

LCM indolente

En función de los resultados de estudios observacionales, en los pacientes con LCM indolente resulta seguro diferir la terapia y manejarse con estrategia *"watch & wait"* sin un impacto pronóstico negativo a largo plazo[5,6,7].

Uno de los principales beneficios de esta estrategia es evitar la toxicidad vinculada al tratamiento. Si bien este balance riesgo/beneficio es evidente con los efectos de la inmunoquimioterapia intensiva y la consolidación con TAMO, el resultado de la ecuación no es tan claro cuando se consideran terapias tanto o más efectivas pero menos agresivas como lo son las nuevas drogas[8].

Por otro lado, se teoriza que el tratamiento temprano en esta forma biológica más favorable de la enfermedad podría redundar en una mejoría en la supervivencia, aunque no hay datos a la fecha que respalden esta hipótesis.

El estudio fase 2 IMCL-2015[9], diseñado por el grupo español GELTAMO, propone un tratamiento de primera línea libre de quimioterapia para los pacientes con LCM indolente. Se reclutaron 40 pacientes, que recibieron tratamiento con ibrutinib 560 mg/d más 8 dosis de rituximab (R), con la posibilidad de suspender ibrutinib luego de 2 años en caso de enfermedad mínima residual (EMR) negativa por más de 6 meses. Los autores concluyen que la combinación de ibrutinib-R en LCM indolente resulta muy efectiva (RG 84% y respuestas completas (RC) 80% a 12 meses), incluso con una mayoría de casos alcanzando EMR negativa (86% a 12 meses evaluado en sangre periférica), y con un perfil de toxicidad previsible. Aún más, los resultados recientemente actualizados presentados en ICML (Lugano) 2021 sugieren que la suspensión de ibrutinib es razonable, dado que la mayoría de los pacientes mantienen la EMR negativa con el seguimiento actual de hasta 2 años post discontinuación[10].

Queda todavía pendiente evaluar la eficacia de otras moléculas en este escenario y determinar si esta estrategia de tratamiento *"upfront"* en pacientes con LCM indolente tiene ventaja, especialmente en términos de SG, en comparación con la estrategia actual de observación.

LCM en pacientes jóvenes

Aunque no hay aún tratamiento curativo, la inmunoquimioterapia intensiva con altas dosis de citarabina[11] seguida de consolidación con TAMO[12] y mantenimiento con rituximab (RM)[13] ha demostrado inducir altas tasas de respuesta con sobrevidas prolongadas y constituye el estándar actual de tratamiento en pacientes jóvenes aptos[14].

Aun así, estos esquemas intensivos tienen alta toxicidad y, a pesar de la elevada tasa de respuestas, las curvas de supervivencia no presentan meseta y las recaídas, incluso tardías, son frecuentes.

• Novedades en inmunoquimioterapia en primera línea (1L)

R-bendamustina (RB) es un esquema menos intensivo que demostró ser muy activo en LCM[15,16] y disparó el estudio de varias combinaciones basadas en ese "esqueleto". En un análisis agrupado de 2 ensayos fase 2 en los que pacientes jóvenes aptos recibieron inducción con esquemas de RB alternado con R-citarabina + consolidación con TAMO, la asociación mostró una elevada eficacia, con tasa de RC 90%, SLP a 3 años de 83% y SG a 3 años de 92%[17]. Este esquema se adicionó a las recomendaciones de tratamiento de 1ª línea en pacientes jóvenes en las guías de NCCN.

Actualmente se encuentra abierto un ensayo clínico fase 2 (NCT04115631) para pacientes jóvenes, aptos y no tratados previamente, con 3 ramas: RB + R-AraC, versus RB + R-AraC + acalabrutinib, versus RB + acalabrutinib[16]. La expectativa es que los resultados de este trabajo aporten información valiosa con relación al rol de la bendamustina en primera línea, en cuanto a la posibilidad de prescindir de citarabina y evitar su toxicidad en la inducción del LCM, y respecto a la incorporación de nuevas drogas en combinación con quimioterapia *"upfront"*.

• Novedades en consolidación en 1L

El rol del TAMO también es objeto de debate. El único estudio prospectivo randomizado que demostró su beneficio fue un ensayo europeo de 122 pacientes en el que se comparó consolidación con altas dosis de QT + TAMO versus mantenimiento con interferón alfa luego de inducción con esquemas de quimioterapia tipo CHOP. Si bien la SLP fue mayor en la rama de TAMO, no se observó benefició en SG[12]. Mientras tanto, estudios retrospectivos que compararon esquemas agresivos con o sin TAMO no mostraron diferencias en SLP[16]. De modo tal que la estandarización de la consolidación con TAMO luego de inducción con inmunoquimioterapia intensiva es cuestionable. Probablemente ayude a resolver esta controversia un ensayo clínico randomizado en curso que compara la consolidación con TAMO + RM versus solamente RM en pacientes con EMR negativa en primera remisión (NCT03267433).

Aun más, con la expectativa actual de mejorar los resultados utilizando terapias diana que permitan realizar tratamientos de primera línea más efectivos y menos tóxicos, la polémica respecto al rol del TAMO se redobla. Un estudio interesante en desarrollo que apunta a este tema es el randomizado fase 3 TRIANGLE. Este ensayo, que se encuentra actualmente enrolando pacientes jóvenes aptos, comparará 3 ramas: la rama estándar de inducción RCHOP/RDHAP + TAMO, la primer rama experimental que agrega ibrutinib durante la inducción y mantenimiento posterior al TAMO, y la segunda rama experimental, que también adiciona ibrutinib en inducción y mantenimiento pero obviando el TAMO[18].

• Novedades en mantenimiento 1L

El beneficio del mantenimiento con rituximab (R) luego de inducción y TAMO fue demostrado en un estudio prospectivo conducido por el grupo LYSA[13], el impacto significativo tanto en SLP como en SG llevó a adoptar la terapia de RM en forma generalizada en este escenario[16].

Otras drogas que previamente demostraron ser efectivas en el LCM fueron estudiadas en los últimos años como alternativas para el mantenimiento en esta patología. En el ensayo fase 3 del grupo italiano MCL0208, 200 pacientes jóvenes sin tratamiento previo completaron inducción con quimioterapia intensiva y luego fueron randomizados a recibir mantenimiento con lenalidomida por 2 años versus observación. La SLP a 3 años fue 80% en el grupo de lenalidomida versus 64% en el grupo control ($p = 0,012$), sin embargo 63% de los pacientes en la rama mantenimiento presentaron efectos adversos grado 3-4, contra 12% en el grupo en observación ($p < 0,001$). Los autores concluyen que lenalidomida mejora la SLP post TAMO en pacientes con LCM, pero su toxicidad no es despreciable[19].

Por su parte, el grupo HOVON investigó en un ensayo fase 2 randomizado los resultados del tratamiento con inmunoquimioterapia intensiva + TAMO con o sin mantenimiento con bortezomib, sin encontrar diferencias en términos de SLP y SG entre ambas ramas[20]. Otro ensayo fase 2 evaluó la combinación de rituximab + bortezomib como terapia de mantenimiento luego de inducción + TAMO, concluyendo que es un esquema activo y bien tolerado, con SLE a 2 años de 90,2%, pero 74% de los pacientes presentó neutropenia grado 3/4[21].

Otras drogas que están siendo evaluadas como terapia de mantenimiento son los inhibidores de TKB, como se comenta más adelante.

• Terapias diana en 1L

Con el fin de mejorar respuestas y supervivencia, y

al mismo tiempo disminuir intensidad y toxicidad, múltiples terapias diana previamente evaluadas en pacientes mayores o en refractarios/recaídos (R/R) son estudiadas como monoterapia o en combinación en el escenario del paciente apto virgen de tratamiento. Entre las drogas en estudio se destacan los inhibidores de la tirosina kinasa de Bruton (ITKB) ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib, el inmunomodulador lenalidomida y el inhibidor de BCL2 venetoclax[16]. Los principales ensayos clínicos finalizados y en curso se resumen en la tabla 1.

Cuadro 1. Ensayos clínicos activos con nuevas moléculas en LCM

Identificación	Estudio	Fase	Diseño	Población	N	Resultados
NCT04115631	EA4181	2	1. RB + R-AraC 2. RB + R-AraC + acalabrutinib 3. RB + acalabrutinib	18-70 a - 1L	369	Enrolando
NCT02427620	WINDOW-1	2	Inducción: R-ibrutinib Consolidación: hyperCVAD	18-65 a - 1L	131	RG 100% (RC 88%) luego de la inducción RG 100% (RC 94%) luego de la consolidación
NCT03710772	WINDOW-2	2	Inducción: R-ibrutinib Consolidación: hyperCVAD + venetoclax	18-65 a - 1L	50	Aún no publicados
NCT02858258	TRIANGLE	3	1. RCHOP/RDHAP + TAMO 2. RCHOP-ibrutinib/RDHAP + TAMO + Ibrutinib mant 3. RCHOP-ibrutinib/RDAHP + ibrutinib mant	18-65 a - 1L	870	Enrolando
NCT03863184		2	R- lenalidomida- acalabrutinib	≥18 a - 1L	24	Enrolando
NCT03523975	U. Michigan	1	R- lenalidomida- venetoclax	≥18 a - 1L	29	RG 96%, RC 89%
NCT03872180	Emory U.	2	Obinu-bendamustina + venetoclax	≥18 a - 1L	27	Enrolando
NCT04802590	OASIS II	2	1. ibrutinib + antiCD20 2. ibrutinib + antiCD20 + venetoclax	18-79 a 1L	194	Por comenzar enrolamiento
NCT01472562		2	R-lenalidomida en inducción y mant	≥18 a - 1L	38	SLP 5a 64%, SG 5a 77%
CRUK/14/026	ENRICH	2	1. R-quimioterapia (CHOP/benda) + RM 2. R-ibrutinib + RM	≥18 a - 1L	400	Enrolando
	MCL Elderly III (ABC trial)	2	1. RB + ibrutinib 2. R + ibrutinib + venetoclax	≥60 a - 1L	150	Enrolando
NCT01776840	SHINE	3	1. RB (+ R mant) 2. RB + ibrutinib (+ R-ibru mant)	≥65 a - 1L	523	Enrolamiento cerrado, resultados pendientes
NCT01415752	E1411	2	1. RB + RM 2. RB + R-lena mant 3. RB-bortezomib + RM 4. RB-bortezomib + R-lena mant	≥60 a - 1L	372	Sin diferencias significativas: SLP 2a 79,6% RB-V vs 74,5% RB, RG RB-V 88,9% (RC 65,5%) vs RB 89,5% (RC 60,5%) (pendiente seguimiento para resultados Lena mant)
NCT02972840	ACE-LY-308	3	1. RB + RM 2. RB + acalabrutinib + R-acalabrutinib mant	≥65 a - 1L	546	Enrolando
NCT03834688	PrE0405	2	RB + venetoclax	≥60 a - 1L	56	Enrolando
NCT04002297	Beigene	3	1. RB 2. Zanubrutinib + R	≥65 a - 1L	500	Enrolando

NCT02717624	ACE-LY-106	2	Parte 1: RB + acalabrutinib Parte 2: R-venetoclax + acalabrutinib	1L y R/R ≥18 a - 1L	38	Resultados parte 1: En 1L RG 94%, RC 72%- En R/R RG 80%, RC 65% Parte 2: reclutando
NCT02558816	OASIS	1/2	Ibrutinib + obinutuzumab + venetoclax	R/R	48	SLP 2a 69,5%, SG 2a 68,6%
NCT02471391	AIM	2	Ibrutinib-venetoclax	R/R	24	RG 71%, RC 71%, Medianas SLP 29 m, SG 32 m
NCT00875667	SPRINT	2	1. Lenalidomida monoterapia 2. Monoterapia alternativa a elección del investigador	R/R	254	Mediana SLP 8,7% con Lena vs 5,2% alternativas
NCT00737529	EMERGE	2	Lenalidomida monoterapia	R/R post bortezomib	134	RG 33%, RC 11%
NCT01078142	BeRT	1/2	RB + temsirolimus	R/R	29	RG 89%, RC 36%. Mediana SLP 1,5 año
NCT00261612	MCL 03	2	R-bortezomib-dexametasona	19-75 a R/R	16	RG 81,3%, RC 43,8%
NCT01996865	MAGNIFY	3	1. R-lenalidomida + RM 2. R-lenalidomida + mantenimiento R-lena	R/R	73	Con inducción RG 51%, RC 34% Pendiente resultados mantenimiento
NCT02460276	PHILEMON	2	R-lenalidomida- ibrutinib	R/R	50	RG 76%, RC 56%. Medianas SLP 18 m y SG 47 m
NCT02356458	SAK 36/13	2	Ibrutinib-bortezomib + ibrutinib mant	R/R	55	RG 87,3%, RC 36,4%
NCT01328626	M12-175	1	Venetoclax monoterapia	R/R	28	RG 75%, RC 21%
NCT03112174	SYMPATICO	3	1. Ibrutinib 2. Ibrutinib + venetoclax	R/R	21	Enrolando

• LCM alto riesgo

Existe un grupo de pacientes con LCM de alto riesgo, definido por presentar morfología blastoide, Ki67 ≥ 30% y/o mutaciones del TP53 y caracterizado por su mal pronóstico, que no se beneficia con los esquemas de tratamiento intensivo de 1L actuales[22,23].

Por lo tanto, para los pacientes con LCM de alto riesgo no hay hasta la fecha una recomendación terapéutica establecida. Para ellos se sugiere el tratamiento dentro del marco de ensayos clínicos con nuevas moléculas, terapia CAR-T o trasplante alogénico de médula ósea (TALLO)[16].

LCM en pacientes añosos

El LCM afecta principalmente a pacientes añosos con comorbilidades, que resultan inelegibles para recibir quimioterapia intensiva. En su lugar, la inducción con esquemas de quimioterapia menos agresiva (CHOP[24], bendamustina[15]) en combinación con rituximab, la terapia de mantenimiento[25] y, actualmente, la incorporación de nuevos agentes en primera línea (VR-CAP[26], R-lenalidomida[27]) llevaron a ampliar y mejorar de forma sostenida las opciones terapéuticas y sus resultados en los pacientes añosos con LCM[28].

Sin embargo la mediana de SLP es de 3-5 años y las inevitables recaídas, sumadas a la frecuente fragilidad de los pacientes determinan la necesidad de desarrollar terapias adaptadas más efectivas y menos tóxicas. Actualmente se encuentran en desarrollo múltiples opciones terapéuticas basadas en drogas diana combinadas con QT o en esquemas libres de quimioterapia.

• Combinaciones basadas en RB en 1L

Los buenos resultados provistos por la inducción con RB en LCM tanto en términos de SLP (SLP a 5 años 39,7% con RB versus 14,2% con RCHOP, p = 0,0035)[15] como en cuanto al perfil de toxicidad, dieron pie al estudio de combinaciones múltiples y variadas, con el fin de optimizar aún más dichos resultados. El Grupo Italiano de Linfomas evaluó en un ensayo fase 2 la efectividad del esquema R-BAC500 (rituximab, bendamustina, dosis bajas de citarabina) en pacientes con LCM no candidatos a TAMO, obteniendo RC 91% con SLP a 3 años de 75%, 40% presentaron toxicidad relevante, aunque sin mortalidad relacionada al tratamiento[29].

El inhibidor del proteasoma bortezomib ya fue evaluado y aprobado por EMA y FDA para pacientes

mayores en 1L asociado a esquema tipo RCHOP (VR-CAP mediana de SG 91 meses vs 56 meses con RCHOP)[26]. Avanzando en esta dirección, el grupo LYSA condujo un estudio fase 2 en pacientes añosos con RB asociado a bortezomib y dexametasona (RiBVD); la SLP a 2 años fue 70% y un tercio de los pacientes presentó trombocitopenia grado 3/4[30].

El estudio fase 3 actualmente en curso del grupo ECOG E1411 evalúa en pacientes mayores el impacto de la adición de bortezomib a la inducción con RB y en una segunda randomización el efecto del mantenimiento con lenalidomida + rituximab en comparación con rituximab solo[31]. Se espera que los resultados de este ensayo permitan definir el rol de bortezomib en este escenario.

La combinación de RB con lenalidomida en pacientes mayores en 1L fue evaluada por el grupo nórdico en el ensayo de fase 1/2 MCL4 (LENA-BERIT) y mostró una alta tasa de RC (77%) pero también una depleción de LT CD4 muy prolongada con infecciones asociadas y neoplasias secundarias, lo que limita su aplicación[32].

El ITKB ibrutinib también ha demostrado ser una droga muy activa en LCM[33] y en el ensayo de fase 3 SHINE conducido por M. Wang, se evalúa su beneficio en 1L en pacientes mayores asociado a RB (rama estándar RB vs rama experimental RB + ibrutinib)[34]. Al mismo tiempo un estudio con un diseño similar está siendo llevado a cabo comparando el efecto de acalabrutinib vs placebo en combinación con RB (ACE-LY-308)[28].

El estudio fase II PrE0405 evalúa la combinación de venetoclax + RB. El inhibidor de BCL2 ya ha demostrado actividad en LCM, y aunque las tasas de RC alcanzadas como monoterapia son bajas, se postula que podría favorecer la quimiosensibilización, potenciando su efecto en combinación con QT[35].

Se espera con ansias la publicación de los resultados de todos estos trabajos en curso.

• Novedades en mantenimiento en 1L

El beneficio del RM fue demostrado en el estudio europeo MCL Elderly luego de inducción con RCHOP[25], sin embargo en el estudio MAINTAIN se comparó RM versus observación en pacientes tratados con RB y no se observaron diferencias entre ambas ramas[36]. Por lo tanto, está aún pendiente resolver cuál es el mantenimiento óptimo luego de inducción basada en bendamustina en pacientes añosos con LCM.

Intentando aclarar esta cuestión, los ensayos de fase 3 del grupo ECOG E1411[31] y el europeo MCL-R2 Elderly comparan el mantenimiento con R-lenalidomida vs R solo[31]. Por su parte, el grupo italiano evalúa el impacto de consolidación y mantenimiento con venetoclax luego de inducción con R-BAC en pacientes mayores con LCM[28]. Los resultados de estos estudios están pendientes de publicarse.

• Novedades en anti CD20 en 1L

Obinutuzumab ha demostrado mejores resultados que rituximab en modelos murinos de LCM y ha probado ser activo como monoterapia en el escenario R/R[28]. Actualmente varios estudios en pacientes mayores se encuentran analizando combinaciones de tratamiento de 1L basadas en este anti CD20, entre ellos un ensayo fase 2 de obinutuzumab-bendamustina seguido de mantenimiento con obinutuzumab (NCT03311126) y otro que evalúa obinutuzumab-bendamustina + venetoclax[37].

• Terapias diana (esquemas libres de QT) en 1L

La posibilidad de hacer tratamiento de primera línea con terapias diana, que aportan efectividad y ahorran la toxicidad de la quimioterapia, es de especial interés en pacientes mayores y mórbidos.

Merece destacarse el trabajo de Ruan y colaboradores que evaluó en fase 2 la inducción y mantenimiento con R-lenalidomida, observando una SLP y SG a 3 años de 80% y 90%, respectivamente, y a 5 años de 64% y 77%, respectivamente[38]. Este estudio sentó las bases para la aprobación por FDA de R-lenalidomida en pacientes mayores en 1L, constituyendo el primer esquema de tratamiento libre de quimioterapia en LCM 1L.

Múltiples estudios clínicos en curso evalúan el uso de lenalidomida, venetoclax e ITKB como monoterapia, asociados a anti CD20 o combinados entre sí. Varios ensayos activos proponen comparar estos tratamientos experimentales con esquemas convencionales de inmunoquimioterapia y probablemente sus resultados definan el futuro del enfoque terapéutico del LCM. Se presentan resumidos en la tabla 1.

LCM recaído/refractario (R/R)

En el escenario del paciente añoso R/R, desarrollar tratamientos menos tóxicos aptos para pacientes frágiles o comórbidos es una prioridad.

Mientras que para los pacientes jóvenes que recaen, aún está pendiente dilucidar si el enfoque más conveniente es volcarse también hacia terapias diana o intensificar aún más los esquemas de inmunoquimioterapia.

• Inhibidores de tirosina kinasa de Bruton (ITKB)
Ibrutinib es el "primero de su clase" dentro los ITKB. M Wang evaluó su eficacia y seguridad en pacientes R/R, demostrando RG de 67%, SLP y SG a 2 años de 31% y 47%, respectivamente. Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea, fatiga y náuseas y los más graves (≥ 3) citopenias, infecciones y sangrado[33,39]. Luego, el mismo grupo del *MD Anderson* desarrolló otro estudio de fase 2 evaluando R-ibrutinib en pacientes con LCM R/R, obteniendo una tasa de RC de 58%, mediana de SLP de 43 meses (SLP a 3 años 54%) y mediana de SG no alcanzada (SG a 3 años 69%)[40], lo que le valió a este esquema su aprobación rápida para tratamiento de LCM R/R, también por ANMAT. Los efectos adversos grado 3/4 más frecuentes fueron las infecciones y fibrilación auricular. En un análisis combinado de 3 estudios de pacientes con LCM R/R tratados con ibrutinib se observó una diferencia significativa en la SLP y la SG entre los pacientes que recibieron el ITKB luego de 1L y los que habían recibido ≥ 2 terapias previas (mediana de SLP de 25,4 meses vs 10,3 meses y mediana de SG no alcanzada vs 22,5 meses para los pacientes en primera recaída vs pacientes en recaídas posteriores, respectivamente[41]). Estas observaciones sustentan el uso estandarizado de este esquema luego de falla en la 1L. En relación al perfil de seguridad de ibrutinib, ameritan mención especial el sangrado y la toxicidad cardiovascular (fibrilación auricular, otras arritmias e hipertensión), por lo que se contraindica en pacientes anticoagulados y debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular[40]. Sin embargo, al respecto se observó que los efectos adversos fueron menos frecuentes en los pacientes tratados con ibrutinib en 2L en comparación con líneas posteriores, y además se vio que la incidencia de efectos adversos serios generalmente decrece con el tratamiento continuado con la droga. Otro punto a destacar de los ensayos con ibrutinib, es que consistentemente se observó menor tasa de respuestas y menor duración de las mismas en pacientes con LCM de alto riesgo (Ki67>30%, morfología blastoide, TP 53 mutado)[33,41,42].

La mayoría de los pacientes incluidos en los trabajos mencionados fueron mayores, R/R a terapias de baja intensidad, y sus resultados son marcadamente superiores en comparación indirecta con los alcanzados con lenalidomida o bortezomib en estudios previos. Cabe entonces preguntarse si la efectividad demostrada por ibrutinib se mantendrá en pacientes jóvenes R/R a inmunoquimioterapia intensiva y aptos a tratamiento más agresivos. En respuesta a este interrogante, el estudio retrospectivo MANTLE-FIRST incluyó 261 pacientes que presentaron progresión o recaída luego de inducción con rituximab + quimioterapia con altas dosis de citarabina. Los tratamientos de 2L fueron ibrutinib (19%), RB (21%), R-BAC (29%) y otros (31%). En forma global, la tasa de RC fue significativamente mayor con R-BAC (63%) en comparación con RB (43%), ibrutinib (38%) y otras terapias (30%). Sin embargo, cuando se analizó de acuerdo al tiempo a la progresión (POD) que habían tenido los pacientes, en aquéllos con POD temprana (< 24 meses) las RC con ibrutinib y R-BAC fueron similares (31% y 32% respectivamente). En cambio, en los pacientes con POD tardía (>24 meses) las RC fueron superiores con R-BAC (85%), seguidas de RB (63%), ibrutinib (45%) y otros (41%). En cuanto a la SLP y SG, en el grupo de pacientes con POD temprana el riesgo de progresión y de muerte se vio aumentado en los pacientes tratados con R-BAC, RB y otros, comparado con ibrutinib, mientras que no se observaron diferencias entre los grupos en términos de SLP y SG a 2 años en los pacientes con POD tardía. Los autores concluyen que el tratamiento con ibrutinib en 2L luego de progresión o recaída a esquemas intensivos provee SLP a 2 años similar a estrategias más agresivas como R-BAC, con tasas de supervivencia similares en pacientes con POD tardía y que el mayor beneficio del tratamiento con ibrutinib en este escenario se obtiene en los pacientes con POD temprana. Y destacan que los pacientes del grupo "otros tratamientos", entre los que estaban incluidos esquemas tipo RCHOP, RDHAP y combinaciones basadas en bortezomib y lenalidomida, mostraron resultados significativamente inferiores[43].
El segundo ITKB aprobado para el tratamiento del LCM en 2L en Argentina es acalabrutinib, cuyo estudio pivotal fue ACE-LY-004. En este ensayo fase 2 124 pacientes R/R recibieron tratamiento con acalabrutinib, obteniendo tasa de RG 81% y RC 40%[44]. Luego de una mediana de seguimiento de 26 meses

se reportó SLP y SG a 2 años de 49% y 72%, respectivamente. Los efectos adversos más frecuentes fueron infecciones, sangrados, cefalea y diarrea, éstos 3 últimos se presentaron principalmente durante los primeros meses de tratamiento y disminuyeron a lo largo del mismo. Se observaron también eventos coronarios, pero no fibrilación auricular ni hipertensión. M. Wang y colaboradores concluyen que acalabrutinib presenta un perfil favorable riesgo/beneficio como monoterapia en el LCM R/R[45].

Si bien no existen estudios que comparen cabeza-cabeza las nuevas moléculas entre sí, una comparación indirecta llevada a cabo por la industria mostró que acalabrutinib se asoció a aumento en las tasas de RG y RC versus ibrutinib, bortezomib, lenalidomida y temsirolimus. La SLP con acalabrutinib fue significativamente superior comparada con bortezomib, lenalidomida, R-lenalidomida y temsirolimus y también la SG fue superior respecto a bortezomib y temsirolimus. Mientras que el perfil de toxicidad fue similar o mejor comparado con las otras monoterapias, aunque se asocia a más infecciones que con RB[46].

Zanubrutinib es un ITKB de nueva generación recientemente aprobado por FDA (hasta la fecha no aprobado por ANMAT) para tratamiento de LCM R/R a partir de un estudio chino fase 2 en el cual mostró ser muy activo (tasa de RG 84%, RC 90% y SLP a 6 meses 82%) y bien tolerado[47].

Estudios en curso que comparan cabeza-cabeza ibrutinib vs acalabrutinib en LLC e ibrutinib vs zanubrutinib en linfomas B probablemente permitirán definir mejor ventajas y desventajas comparativas de cada una de estas drogas[40].

Por último, se encuentra en evaluación en el estudio de fase 1/2 BRUIN el ITKB altamente selectivo pirtobrutinib (LOXO 305) y los primeros resultados son muy promisorios, observándose eficacia (RG 52%) en pacientes con LCM de mal pronóstico y severamente pre-tratados, incluyendo algunos previamente tratados con otros ITK y un par post CAR-T[48].

• Otras alternativas terapéuticas en R/R

Otras drogas que demostraron cierta actividad en LCM y ganaron su aprobación para tratamiento de pacientes R/R son lenalidomida y bortezomib. Sin embargo los resultados obtenidos con estas terapias fueron superadas por los ITKB, por lo que actualmente se reservan para pacientes que no pueden recibir ITKB[43]. Pero con la expectativa de potenciarse mutuamente, estos agentes están siendo re-estudiados en diversas combinaciones que se resumen en el cuadro 1.

Venetoclax también demostró ser efectiva como monoterapia en un ensayo fase 1 con seguimiento a largo plazo. En los pacientes con LCM R/R la tasa de RG fue 75% (21% RC), la SLP fue 30%, pero asciende al 83% entre los pacientes que alcanzaron RC[49], lo que la convierte en una opción terapéutica apropiada en este escenario y otra de las moléculas que está siendo estudiada en combinación (Cuadro 1).

• 3ª línea: después de los ITKB

Los pacientes con LCM R/R que presentan progresión o recaída luego de tratamiento con ITKB tienen un pronóstico muy pobre, con una supervivencia de tan sólo 4-10 meses. A este desafío terapéutico se suman los pacientes refractarios primarios y los que presentan LCM de alto riesgo.

Venetoclax monoterapia en un estudio retrospectivo pequeño de pacientes que habían discontinuado tratamiento con ITKB, mostró 53% de RG y 18% RC, aunque con una corta duración de respuesta y una SG < 10 meses. Combinaciones con venetoclax se encuentran en estudio con la expectativa de que resulten de utilidad en este escenario[49].

El esquema R-BAC en otro pequeño análisis retrospectivo en pacientes con LCM post terapia con ITKB, mostró RG 82% y mediana de SG 12 meses.

En el estudio de fase 2 ZUMA se evaluó el rol de la terapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) en este escenario. Sesenta y ocho pacientes recibieron el CAR-T anti CD19 brexucabtagene autoleucel (KTE-X19), 98% tuvieron alguna respuesta, 59% RC. Al año la SLP y SG fueron 61% y 83% respectivamente. El porcentaje de pacientes con respuesta al tratamiento fue similar en los distintos subgrupos, incluyendo a los pacientes con características de alto riesgo.

Entre los efectos adversos grado ≥ 3, similar a lo reportado con otras CAR-T, se observaron citopenias (94%), síndrome de liberación de citoquinas (15%) y eventos neurológicos (31%)[50].

VLS101 es una molécula dirigida contra el receptor huérfano símil-tirosina kinasa 1 (ROR1), que se encuentra expresado en la mayoría de las células de LCM, y particularmente elevado en los LCM recaídos post CAR-T. Demostró ser muy efectivo en

ensayos pre-clínicos, incluso en modelos resistentes a CAR-T, ibrutinib y/o venetoclax[51]. En un estudio fase 1 que incluyó 15 pacientes con LCM recaídos post ITKB, 7 respondieron al tratamiento con VLS101 y 6 de esas respuestas fueron prolongadas, continuando en remisión al año[52]. Estudios de fase 1 y 2 en monoterapia y combinación con otras drogas están planeadas con esta promisoria molécula.

Por último, el TALLO es el único tratamiento potencialmente curativo a la fecha y debería considerarse en pacientes aptos con LCM recaído o refractario y en 1L en pacientes seleccionados con LCM de alto riesgo[53]. Queda la duda de si con el advenimiento de CAR-T, el ya acotado rol del TALLO en LCM no quedará aún más relegado.

Si bien el LCM continúa considerándose una enfermedad incurable y, aun con tratamientos agresivos, la mayoría de los pacientes termina recayendo y muriendo a causa de la enfermedad, el espectro de opciones terapéuticas se viene expandiendo en los últimos años. Aún quedan abiertos muchos interrogantes sobre el enfoque ideal en cada escenario y probablemente sean necesarios más estudios que comparen en forma directa "cabeza-cabeza" las diversas opciones. Esperamos que de los múltiples y promisorios ensayos en curso podamos obtener muchas de estas ansiadas respuestas.

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

Bibliografía

1. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR y col. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. CA Cancer J Clin. 2016;66(6):443-59.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA y col. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016; May 19; 127(20): 2375-2390.
3. Parrott M, Rule S, Kelleher M y col. A Systematic Review of Treatments of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. 2017; 18(1):13-25.
4. Yang KK, Lucas E, Lesher B, Caver T, Tang B. A Systematic Review of the Epidemiology and Economic Burden of Mantle Cell Lymphoma (MCL). Blood. 2019; 134 (Supplement_1): 5831.
5. Cohen JB, Han X, Jemal A y col. Deferred therapy is associated with improved overall survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma. Cancer. 2016;122(15):2356-63.
6. Abrisqueta P, Scott DW, Slack GW y col. Observation as the initial management strategy in patients with mantle cell lymphoma. Ann Oncol. 2017;28(10):2489-95.
7. Calzada O, Switchenko JM, Maly JJ y col. Deferred treatment is a safe and viable option for selected patients with mantle cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2018; 59(12):2862-70.
8. Lee C, Martin P. Watch and Wait in Mantle Cell Lymphoma. Hematol Oncol Clin N Am. 2020;34:837-847.
9. Gine E, De La Cruz MF, Grande C y col. Efficacy and Safety of Ibrutinib in Combination with Rituximab As Frontline Treatment for Indolent Clinical Forms of Mantle Cell Lymphoma (MCL): Preliminary Results of Geltamo IMCL-2015 Phase II Trial. Blood. 2019; 134 (Supplement_1): 752.
10. Giné, E, De la Cruz, F, Ubieto, AJ y col. Efficacy And Safety Of Ibrutinib In Combination With Rituximab As Frontline Treatment For Indolent Clinical Forms Of Mantle Cell Lymphoma. Results Of The Geltamo Imcl-2015 Study. 16th International Conference on Malignant Lymphoma (Lugano). 2021, oral presentation 060.
11. Hermine O, Hoster E, Walewski J y col. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. The Lancet 2016; 388:10044, P565-575
12. Zoellner AK, Unterhalt M, Stilgenbauer S y col. Long-term survival of patients with mantle cell lymphoma after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in first remission: a post-hoc analysis of an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol 2021;8: e648-57
13. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L y col. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2017;377:1250-60.
14. Dreyling M, Campo E, Hermine O y col. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2017;28 (Supplement 4): iv62-iv71.
15. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS y col. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood. 2014;123(19):2944-2952.
16. Guy D, Kahl BS. Initial and Consolidation Therapy for Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma. Hematol Oncol Clin N Am. 2020;34:861-870.
17. Merryman RW, Edwin N, Redd R y col. Rituximab/bendamustine and rituximab/cytarabine induction therapy for transplant-eligible mantle cell lymphoma. Blood Adv. 2020; Mar 10;4(5):858-867.
18. Dreyling M, Ladetto M, Doorduijn JK y col; Triangle: Autologous Transplantation after a Rituximab/Ibrutinib/ara-c Containing Induction in Generalized Mantle Cell Lymphoma - a Randomize.d European MCL Network Trial. Blood. 2019; 134 (Supplement_1): 2816
19. Ladetto M, Cortelazzo S, Ferrero S y col. Lenalidomide maintenance after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in mantle cell lymphoma: results of a Fondazione Italiana Linfomi (FIL) multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2021; 8: e34-44.
20. Doorduijn JK, Zijlstra JM, Lugtenburg PJ y col. Bortezomib maintenance after R-CHOP, cytarabine and autologous stem cell transplantation in newly diagnosed patients with mantle cell lymphoma, results of a randomised phase II HOVON trial. British Journal of Haematology. 2020, 190, 385-393.
21. Chen RW, Palmer JM, Tomassetti S y col. Multi-center phase II trial of

bortezomib and rituximab maintenance combination therapy in patients with mantle cell lymphoma after consolidative autologous stem cell transplantation. Journal of Hematology & Oncology. 2018;11:87

22. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW y col. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. Blood. 2017;130(17):1903-10.
23. Dreyling M, Hoster E, Unterhait M y col. Clinical Outcome of Mantle Cell Lymphoma Patients with High Risk Biology (high Ki-67, blastic MCL, o high p53 expression). EHA Library. 2020; 293652; EP1163.
24. Lenz G, Dreyling M, Hoster E y col. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). J Clin Oncol. 2005; 23:1984-1992.
25. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O y col. Treatment of Older Patients with Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2012;367:520-31.
26. Robak T, Jin J, Pylypenko H y col. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2018 S1470-2045(18)30685-5
27. Ruan J, Martin P, Shah B y col. Lenalidomide plus Rituximab as Initial Treatment for Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2015;373:1835-44.
28. Ruan J. Approach to the Initial Treatment of Older Patients with Mantle Cell Lymphoma. Hematol Oncol Clin N Am. 2020;34:871-885.
29. Visco C, Chiappella A, Nassi L y col. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. Lancet Haematol. 2016 S2352-3026(16)30185-5.
30. Gressin R, Daguindau N, Tempescul A y col. A phase 2 study of rituximab, bendamustine, bortezomib and dexamethasone for first-line treatment of older patients with mantle cell lymphoma. Haematologica. 2019;104:138-46.
31. Smith M, Jegede O, Parekh S y col. Minimal residual disease (MRD) assessment in the ECOG1411 randomized phase 2 trial of front-line bendamustine-rituximab (BR)-based induction followed by rituximab (R) lenalidomide (L) consolidation for mantle cell lymphoma (MCL). Blood. 2019;134:751.
32. Albertsson-Lindblad A, Kolstad A, Laurell A y col. Lenalidomide-bendamustine-rituximab in patients older than 65 years with untreated mantle cell lymphoma. Blood. 2016;128:1814-20.
33. Wang ML, Blum KA, Martin P y col. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. Blood. 2015;126(6):739-745.
34. Wang M, Gordon LI, Rule S y col. A phase III study of ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab (BR) in elderly patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma (MCL). Journal of Clinical Oncology. 31, no. 15_suppl.
35. Portell CA, Bennani NN, Jegede O y col. Bendamustine and rituximab plus venetoclax in untreated mantle cell lymphoma over 60 years of age (PrE0405): a phase II study. Blood. 2019;134:5243.
36. Rummel M, Buske C, Hertenstein B y col. Four versus two years of rituximab maintenance (R-maintenance) following bendamustine plus rituximab (B-R): results of a prospective, randomized multicenter phase 3 study in first-line follicular lymphoma (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN Study). Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018;18:S101-3.
37. Greenwell IB, Switchenko JM, Maddocks KJ y col. Bendamustine, Obinutuzumab and Venetoclax As Induction Therapy for Untreated Mantle Cell Lymphoma. Blood. 2020;136 (Supplement 1): 33-34.
38. Ruan J, Martin P, Christos P, Cerchietti L. Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment of mantle cell lymphoma. Blood. 2018;132(19):2016-2025.
39. Wang ML, Rule S, Martin P y col. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2013;369:507-16.
40. Bond DA, Maddocks KJ. Current Role and Emerging Evidence for Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Mantle Cell Lymphoma. Hematol Oncol Clin N Am.2020;34:903-921
41. Jain P, Romaguera J, Srour SA y col. Four-year follow-up of a single arm, phase II clinical trial of ibrutinib with rituximab (IR) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL). British Journal of Haematology, 2018, 182, 404-411,
42. Rule S, Dreyling M, Goy A y col. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. Haematologica, 2019; 104:e213,
43. Visco C, Di Rocco A, Evangelista A y col. Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. Leukemia. 2021;35:787-795.
44. Wang M, Rule S, Zinzani PL y col. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2018; 391: 659-67.
45. Wang M, Rule S, Zinzani PL y col. Durable response with single-agent acalabrutinib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Leukemia 2019;33:2762-2766.
46. Telford C, Kabadi SM, Abhyankar S y col. Matching-adjusted Indirect Comparisons of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib Versus Other Targeted Therapies in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. Clin Ther. 2019; 41:2357e2379.
47. Song Y, Zhou K, Zou D. Safety and activity of the investigational bruton tyrosine kinase inhibitor zanubrutinib (BGB-3111) in patients with mantle cell lymphoma from a phase 2 trial. Blood. 2018;132(Suppl 1):148.
48. Mato AR, Shah NN, Jurczak W y col. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. Lancet. 2021; 397: 892-901.
49. Davids MS, Roberts AW, Wierda WG y col. Long-Term Follow-up of Patients with Mantle Cell Lymphoma Treated with Venetoclax Monotherapy. Blood. 2018;132 (Supplement 1): 2883.
50. Wang M, Munoz J, Goy A y col. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2020;382:1331-42.
51. Jiang VC, Liu Y, Jordan A y col. The antibody drug conjugate VLS-101 targeting ROR1 is efective in CAR T-resistant mantle cell lymphoma. J Hematol Oncol. 2021;14:132
52. Wang M, Barrientos JC, Furman RR y col. VLS-101, a ROR1-Targeting Antibody-Drug Conjugate, Demonstrates a Predictable Safety Profile and Clinical Efficacy in Patients with Heavily Pretreated Mantle Cell Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 62nd ASH Annual Meeting, Oral presentation 623.
53. Krüger WH, Hirt C, Basara N y col. Allogeneic stem cell transplantation for mantle cell ymphoma-update of the prospective trials of the East German Study Group Hematology/Oncology (OSHO#60 and #74). Annals of Hematology. 2021;100:1569-1577.

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES

Guanchiale, Luciana Andrea

Palabras claves: LDCGB, recaídos/refractarios, nuevas terapias.

Keywords: DLBCL, relapsed/refractory, new therapies.

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el linfoma más común del adulto y representa aproximadamente el 30% de todos los linfomas no Hodgkin. La edad de mayor incidencia es cercana a los 65 años.

Actualmente y desde el año 2002 el esquema de quimioterapia con RCHOP es el estándar de tratamiento logrando remisiones sostenidas en más del 60% de los pacientes. De este porcentaje se desprende que en un 30-40% de los pacientes el estándar no será suficiente. Entre ellos se encuentran pacientes refractarios primarios (10-15%), que no alcanzan nunca una remisión completa o recaen antes de los 6 meses de finalizada la quimioterapia y para los cuales la sobrevida es muy pobre y está estimada en 6 meses, y los pacientes recaídos, lo que ocurre generalmente dentro de los 2 años, para los cuales se describe una ligera mejoría en las respuestas con respecto al primer grupo siempre y cuando que puedan alcanzar buenas respuestas con la segunda línea de tratamiento[1,2].

Se ha visto que dentro de la mayoría de los pacientes refractarios/recaídos había pacientes con enfermedades de alto riesgo al diagnóstico: estadíos avanzados, masas voluminosas, enfermedad extranodal extensa, con índices de riesgo (IPI; NCCN-IPI) elevados y linfomas de alto grado (DH/TH, doble expresores, ABC). Los linfomas de alto grado con rearreglos del gen *MYC* y del gen *BCL2* y/o del gen *BCL6* (DH o TH) separados ya desde el año 2016 por la OMS en una categoría diferente demostraron en múltiples estudios retrospectivos bajas respuestas al tratamiento con R-CHOP[3,4] por lo cual regímenes más intensos han sido recomendados. Recomendaciones hechas también en base a estudios retrospectivos uni o multiinstitucionales que no alcanzaron a mostrar beneficios en SG pero sí mejores respuestas completas y mayores tasas de SLP[5]. Actualmente no hay un estándar de tratamiento para este subtipo de linfoma y existe gran controversia al respecto.

Situación similar se replica en los linfomas conocidos como doble expresores y para los de células B activadas.

Estudios retrospectivos han demostrado que los pacientes con linfomas doble expresores muestran resultados inferiores con R-CHOP, mostrando SLP a 5 años para co-expresores y DH/TH de 32 y 18%, y SG de 36 y 27% respectivamente, comparados con 65 y 71% para aquellos LDCGB sin estas alteraciones[6].

El subtipo de célula B activada (ABC) presenta una respuesta inferior con respecto al subtipo centro germinal (GCB) con SLP a 3 años aproximadamente de 40-50% vs 75%, si bien éstos no están denominados como entidades diferentes según la OMS y ninguna recomendación terapéutica diferente se ha establecido sobre su manejo. Esta distinción fenotípica es relevante porque diferentes agentes terapéuticos "diana" podrían ser más activos en uno u otro subtipo[7].

En base a estudios genómicos y moleculares se han descripto recientemente nuevos subgrupos pronósticos ("*clusters*" 1, 2, 3, 4 y 5) que se superponen sólo parcialmente con los patrones anteriormente descriptos según célula de origen y otras alteraciones genéticas ya conocidas como las traslocaciones de los genes *MYC, BCL2* y *BCL6*. El reconocimiento de estas alteraciones podría sentar las bases para terapias dirigidas desde la primera línea, estudios que se encuentran en etapas tempranas de investigación y, por el momento, no accesibles en la práctica clínica diaria[8].

Como se mencionó, la edad media al diagnóstico es 65 años, con el 30% de los pacientes en los 75 años. El R-CHOP tampoco es el tratamiento ideal de primera línea para el grupo de pacientes añosos, con comorbilidades limitantes y/o daño cardiovascular que contraindique el uso de antraciclinas. Por lo cual un grupo no despreciable de pacientes no será candidato a pertenecer a las curvas favorables de SLP y SG estándares.

Muchos intentos se han hecho por mejorar las respuestas del R-CHOP en primera línea y ninguno ha mostrado beneficios.

Uno de los intentos fue intensificar la quimioterapia. Recientemente el grupo CALGB ha publicado un trabajo randomizado fase III RCHOP vs RDAEPOCH (Alliance/CALGB 50303) de pacientes no tratados previamente con diagnóstico de LDCGB. RDAEPOCH mostró mayor toxicidad y no mejoró las curvas de SLP y SG para la cohorte en general comparado con RCHOP. Aunque los pacientes de alto riesgo estaban escasamente representados, un análisis *post hoc* de los pacientes con IPI de 3 a 5 tuvieron mejores SLP con RDAEPOCH si bien la SG fue similar[9].

Reemplazar el anticuerpo anti CD20 fue otro intento por mejorar los resultados en primera línea. Un estudio con obinutuzumab no mostró ningún beneficio comparado con el uso de rituximab[10].

Agregar otros agentes a la primera línea fueron estrategias que se ensayaron para mejorar los resultados de los pacientes, por ejemplo, con linfomas de células B activadas. Ése fue el caso del bortezomib, sin mostrar beneficios significativos. Otros agentes ensayados fueron el ibrutinib y la lenalidomida, que no alcanzaron resultados significativos.

El polatuzumab vedotin es un anticuerpo inmunoconjugado (ADC) dirigido contra el CD79b, un componente del receptor de la célula B (BCR). A principios del mes de agosto los investigadores del estudio anunciaron a la prensa los resultados favorables del POLARIX: estudio randomizado fase 3 que incluyó pacientes con LDCGB sin tratamiento previo y randomizó a R-CHOP vs polatuzumab + rituximab + ciclofosfamida + doxorrubicina (Pola/RCHP)[11]. El estudio había alcanzado su objetivo final primario, siendo el primer esquema en 20 años en superar en SLP al estándar.

Con respecto a los pacientes recaídos/refractarios, aquéllos que por diversos motivos: edad avanzada, comorbilidades, fragilidad, quimiorrefractariedad o porque ya han recaído a trasplante, no son candidatos a segunda línea de rescate y consolidación con trasplante autólogo, presentan una expectativa de sobrevida verdaderamente baja y representan un desafío terapéutico.

Numerosas estrategias nuevas se encuentran en desarrollo enfocadas a este grupo de pacientes.

Una de ellas está representada por la terapia celular dirigida, las denominadas CAR células-T.

En estudios pivotales ***axicabtagene ciloleucel*** (Axi), ***tisagenlecleucel*** (Tisa) y ***lisocabgene*** (Liso) han presentado RG (respuestas globales) y RC (respuestas completas) entre 52-82% y 40-54%, respectivamente en pacientes con linfomas B agresivos recaídos o refractarios[12-14].

Axi recibió aprobación por los entes regulatorios extranjeros para linfomas B agresivos R/R que hayan recibido al menos dos terapias previas. Estudios randomizados se encuentran evaluando la posibilidad de reemplazar el trasplante autólogo por esta estrategia.

La terapia con CART está asociada con un perfil de toxicidad particular y no es apta para todos los pacientes. Dentro de ellos el síndrome de liberación de citoquinas grado 3-4 y los efectos neurológicos con una frecuencia que va de 2 a 22% y de 10 a 28%, respectivamente.

Actualmente esta estrategia no está disponible en Argentina ni en muchas partes del mundo, su amplia aplicación está limitada por sus efectos tóxicos, por la falta de disponibilidad de terapias puente efectivas en pacientes que padecen de enfermedades rápidamente progresivas, por la necesidad de centros especializados y por sus costos.

Otros compuestos en estudio son los anticuerpos inmunoconjugados, de los cuales ya hemos mencionado al ***polatuzumab***. En pacientes R/R la combinación de polatuzumab vedotin más bendamustina-rituximab fue aprobada luego del estudio randomizado fase 2 que incluyó pacientes no elegibles para trasplante y que mostró mejorías en las tasas de RC, SLP y SG comparada con bendamustina-rituximab[15].

El ***loncastuximab*** es un anticuerpo anti CD19. En el estudio de fase 1 mostró RG 45.6%, con RC 26.7% En LDCGB las RG fueron de 42.3% con duración media de la misma no alcanzada para quienes lograron RC[16].

El ***tafasitamab*** es un anticuerpo monoclonal humanizado anti CD19 que muestra escaso beneficio como agente único, pero los resultados en combinación con lenalidomida mostrados por el estudio L-MIND le valieron la aprobación para pacientes con GB R/R no elegibles a trasplante[17].

Otro grupo de compuestos que se encuentra siendo intensamente estudiado son los denominados ***anticuerpos bi específicos*** (BiTES: bispecific T-cell

engagers).

Atacando antígenos tanto en las células tumorales como en las células T, los BiTES inducen la activación de las células T llevando a la citotoxicidad celular. Estos compuestos han mostrado actividad en LDCGB R/R con remisiones duraderas. El ***blinatumomab***, dirigido contra CD3 y CD19, es activo, pero su aplicación es dificultosa debido a su infusión continua y su neurotoxicidad[18]. Varios anticuerpos biespecíficos desarrollados contra CD3 and CD20 que están en desarrollo tienen una vida media más larga, permitiendo su administración cada 3 o 4 semanas, incluso en aplicación subcutánea. El mosunetuzumab mostró en fases tempranas buenas respuestas en este tipo de pacientes incluso en pacientes recaídos a CART[19]. Otros agentes dirigidos contra CD3 y CD20 que se encuentran en desarrollo y han mostrado eficacia son ***glofitamab, odronextamab*** y ***epcoritamab***[20-22].

Selinexor, un inhibidor de la exportación de la proteína nuclear XPO1 (SINE: *selective inhibitor of the nuclear export protein XPO1*) actúa llevando a la acumulación nuclear de proteínas supresoras de tumores, ha sido también aprobado como agente único para este grupo de pacientes que haya recibido al menos dos líneas de tratamiento[23].

Para finalizar, sólo mencionar a los inhibidores de los puntos de control (CPI). Si bien los CPI conocidos no han mostrado beneficios en LDCGB, existe un compuesto, el ***magrolimab***, un anti CD47. El CD47 sería un punto de control macrofágico, llamada la molécula *"don't eat me"*. Este compuesto parece tener sinergia con rituximab, aumentando la fagocitosis macrofágica[24].

Para concluir, el tratamiento del LDCGB muestra algunas necesidades insatisfechas: en primera línea los pacientes de alto riesgo para los cuales el R-CHOP es insuficiente, los pacientes añosos o con comorbilidades para los cuales el R-CHOP no es apto y principalmente en el escenario de los pacientes R/R, campo de intenso estudio y desarrollo. Las terapias que se describen en este escenario, principalmente las terapias celulares, muestran resultados alentadores, otras muestran resultados modestos o muy tempranos. En Argentina aún no existe aprobación ni disponibilidad de ninguna de ellas, más allá de usos compasivos o bajo el marco de estudios de investigación clínica.

Los pacientes con LDCGB recaídos, quimiorrefractarios no candidatos a trasplante o aquéllos recaídos a trasplante autólogo que no tienen la posibilidad de ir a un alotrasplante, siguen siendo un desafío terapéutico sin más opciones por el momento que esquemas alternativos de quimioterapia o agentes como lenalidomida, muchas veces con criterio paliativo.

La llegada de estos agentes traerá esperanzas y planteará nuevos interrogantes como quiénes serán los mejores candidatos para cada terapia, en qué momento de su tratamiento y en qué secuencia se deberá utilizarlos para optimizar sus beneficios.

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

Bibliografía

1. Crump M, Neelapu SS, Farooq U y col. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 2017;130:1800-8.
2. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais J-P y col. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. J Clin Oncol. 2014;32:1066-73.
3. Barrans S, Crouch S, Smith A y col. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. J Clin Oncol. 2010;28(20):3360-3365.
4. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B y col. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. Blood. 2014;124:2354.
5. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ y col. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol. 2012;30(28):3452-3459.
6. Green TM, Young KH, Visco C y col. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol. 2012;30(28): 3460-3467.
7. Scott DW, Mottok A, Ennishi D y col. Prognostic significance of diffuse large B-cell lymphoma cell of origin determined by digital gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue biopsies. J Clin Oncol. 2015;33:28.
8. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ y col. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. Nat Med. 2018;24(5):679-690.
9. Bartlett NL, Wilson WH, Jung S-H y col. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lympho-

ma: clinical outcomes of the phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. J Clin Oncol. 2019; 37:1790-9.

10. Vitolo U, Trněný M, Belada D y col. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2017;35:3529-37.
11. Tilly H, Flowers C, Friedberg J y col. POLARIX: A phase 3 study of polatuzumab vedotin (pola) plus R-CHP versus R-CHOP in patients (pts) with untreated DLBCL. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(15)_supl. May 26.
12. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI y col. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet. 2020;396:839-52.
13. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL y col. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017;377:2531-44.
14. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS y col. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2019;380:45-56.
15. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR y col. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2020;38:155-65A.
16. Hamadani M, Radford J, Carlo-Stella C y col. Final results of a phase 1 study of loncastuximab tesirine in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2021 May 13;137(19):2634-2645.
17. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020;21:978-88.
18. Viardot A, Goebeler M-E, Hess G y col. Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2016;127:1410-6.
19. Schuster S, Bartlett N, Assouline S y col. Mosunetuzumab induces complete remissions in poor prognosis non-Hodgkin lymphoma patients, including those who are resistant to or relapsing after chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapies, and is active in treatment through multiple lines. Blood. 2019;134:Suppl 1:6.
20. Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G y col. Glofitamab, a novel, bivalent CD20 targeting T-cell engaging bispecific antibody, induces durable complete remissions in relapsed/refractory B-cell lymphoma: a phase I trial. J Clin Oncol. 2021 Jun 20;39(18):1959-1970.
21. Bannerji R, Allan JA, Arnason JE y col. Odronextamab (REGN1979), a human CD20 x CD3 bispecific antibody, induces durable, complete responses in patients with highly refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma, including patient's refractory to CAR T therapy. Presented at the 62nd American Society of Hematology virtual Annual Meeting and Exposition, December 5-8, 2020.
22. Hutchings M, Mous R, Clausen MR y col. Subcutaneous epcoritamab induces complete responses with an encouraging safety profile across relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma subtypes, including patients with prior CAR-T therapy: updated dose escalation data. Blood. 2020;136:Suppl 1:45-6.
23. Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F y col. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet. Haematol. 2020;7(7):e511-e522.
24. Advani R, Flinn I, Popplewell L y col. CD47 blockade by Hu5F9-G4 and rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2018;379:1711-21.

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.

El tiempo en la relación médico paciente

Time in the patient-physician relationship

Kusminsky, Gustavo[1]; Vitriu, Adriana[2]; Albarracín, Flavio[3]

[1] Hospital Universitario Austral, Pilar - Buenos Aires
[2] Instituto Alexander Fleming, CABA - Buenos Aires
[3] Hospital Universitario UnCuyo, Mendoza.

gdkusminsky@gmail.com
adrivitriu@gmail.com
fhalbarracin@gmail.com

EL TIEMPO EN LA RELACIÓN MÉDICO PACIENTE

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 140-146
Octubre 2021

Palabras claves: relación médico-paciente, consulta médica, tiempo.

Keywords: physician-patient relation, consultation, patient's satisfaction.

"No le robo más tiempo, Doc"

Kusminsky, Gustavo

Sucede a veces que. en el espesor de una consulta, habiendo transcurrido un lapso considerable y paciente y médico ya han conversado sobre lo que ocurre, se ha concluido el examen físico, realizado pedidos de estudios y programado alguna modificación sobre el tratamiento, se llega a así a ese instante cuando el paciente dice "No le robo más tiempo, Doc". Puede ser expresado de muchas maneras, con mayor o menor informalidad, pero son palabras que escuchamos con frecuencia. En el mundo en que vivimos, la frase suena no sólo en la consulta médica, pues representa casi una fórmula de cortesía e indica que se ha dedicado una fracción de tiempo suficiente, y que la valoración efectuada sobre la cantidad, no sólo la calidad, de ese tiempo genera entonces la consideración de que algo más sería casi un exceso, un arrebato.

El tiempo fluye imparable, y se escurre en nuestro presente como una arena que se pierde entre los dedos y ya comienza a ser pasado. El tiempo, esa dimensión que los físicos explican y los filósofos piensan, es nuestro bien más preciado, es la batalla perdida que en ocasiones se intenta librar contra los estragos que deja en los cuerpos, pues envejecer es nada más que percibir la huella del tiempo que desgasta el mecanismo precioso de los seres que deambulan en este universo.

Es por ello por lo que, en el mundo veloz, atestado y pautado globalmente, el tiempo constituye un bien que debe considerarse en su disponibilidad, respecto, por ejemplo, a su incidencia en el vínculo que sostienen médicos y pacientes. Esta relación se encuentra hoy en un punto de malestar, donde la percepción de las dificultades es múltiple, con agendas superpobladas, descontento de ambas partes por el maltrato del sistema, y la mortificación que, de ese modo, pacientes y médicos producen desde cada lado. Hay fallas en la comunicación, hay frustración, hay mala remuneración. En estas ecuaciones es la falta de tiempo una constante.

La idea es reflexionar sobre los aspectos que determinan la administración del tiempo en la consulta, su valorización, las estrategias que permitirían alivio tal vez, y al menos poner el tema donde sea visto y se pueda entender algo sobre lo que es posible hacer para al menos iniciar un camino.

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

El tiempo "vale oro", la mirada de los usuarios de los servicios salud

Vitriu, Adriana

La consulta médica (CM) ofrece un lugar y un tiempo para que los médicos recopilen la información sobre el paciente y para que, entre ambos, creen la atención que se adapta a cada situación.
El tiempo de la consulta es uno de los aspectos que marcan el grado de satisfacción, tanto de los pacientes como de los profesionales de la salud. Una disminución en el tiempo disminuye la satisfacción de los usuarios, reduce los alcances de la prevención médica, condiciona a una mala prescripción terapéutica e incrementa el riesgo de errores.
Con un entorno de atención médica cada vez más comercializado, los médicos de hoy a menudo se ven obligados a reducir drásticamente los tiempos de examen de sus pacientes.

Tiempo lineal

Existen grandes diferencias según los países acerca de cuál es la duración óptima de la consulta médica. En nuestro medio (Buenos Aires, Argentina) el tiempo es, en promedio, de 15 minutos en clínica médica, pudiendo ser algo mayor en algunas especialidades como pediatría o salud mental[1].
Desde la década del 90 muchos sistemas de salud aumentaron el tiempo en la CM y este cambio redundó en el mutuo beneficio tanto de pacientes, que sentían un mejor trato y calidad de atención, como también de los médicos, que disminuyeron su nivel de estrés.

Calidad del tiempo

La OMS define la calidad de manera muy amplia: "la calidad en asistencia sanitaria es asegurar que cada paciente reciba el conjunto de medios diagnósticos y terapéuticos más adecuado para conseguir una atención sanitaria óptima teniendo en cuenta todos los factores y conocimientos del paciente y del servicio médico y lograr el mínimo riesgo de efectos adversos y la máxima satisfacción del paciente con el proceso".
El tiempo de consulta se enmarca dentro de la suficiencia, la integridad y la satisfacción de los usuarios. **Desde el punto de vista de calidad, los usuarios del sistema son tanto los pacientes como los profesionales de la salud.**

Diferentes factores tienen influencia en el tiempo y la calidad de la CM:

- Primeras consultas y especialidad médica.
Por regla general, en todas las especialidades, la primera consulta requiere mayor tiempo para recabar datos actuales y antecedentes.

- Participación más activa del paciente o acompañantes.
Esto se corresponde con un cambio de paradigma en el modelo de relación médico paciente, avanzando hacia un modelo basado en la autonomía, con pacientes que participan activamente en busca de lo que consideran lo mejor para sus vidas.

- Incremento en los últimos años de la expectativa de vida.
Los médicos ven cada vez pacientes más añosos y con múltiples enfermedades.
Las decisiones clínicas pueden implicar un tratamiento con nuevos fármacos, con toxicidad en pacientes mayores, uso oportuno de cuidados adyuvantes, paliativos o del dolor, o priorizar la atención al final de la vida. La toma de decisiones compartida es fundamental en el cuidado de los pacientes en estas situaciones complicadas. Para los médicos, poder y elegir dedicar tiempo a comprender lo que realmente les importa a los pacientes, cuando toman decisiones conjuntas, es un logro que hace que el trabajo sea significativo y gratificante. La barrera más común para la toma de decisiones compartida, citada por pacientes y médicos, es el tiempo[2].

- Tareas administrativas e introducción de datos en historia clínica electrónica (HCE).
El tiempo durante los encuentros generalmente se establece por el horario, que es el resultado de algoritmos que priorizan la satisfacción de la demanda de acceso a los médicos sobre ofrecer suficiente tiempo para consultas sin prisas.
La realización de las tareas de documentación clínica y administrativa altera aún más el tiempo de las consultas. Los médicos a menudo se sienten apurados e interrumpen la conversación con un paciente, en promedio, en 11 segundos[2].
Los médicos pasan más horas completando tareas no clínicas, como uso y gestión de la HCE, tareas administrativas y facturación que la interacción "cara a cara" con el paciente. Un estudio publicado

en el Annals of Internal Medicine encontró que los médicos sólo dedicaban el 27,0% de su tiempo a interacciones cara a cara con los pacientes y el 49,2% de su tiempo a tareas de HCE[3].
Los médicos residentes también emplean hasta el 87% de su trabajo lejos de los pacientes, y la mitad de este tiempo se dedica a la HCE[4].
Incluso dentro del consultorio, los médicos dedican el 52,9% a la consulta en sí y el 37,0% a la HCE y trabajo de escritorio[5].
Aunque un número cada vez mayor de instituciones de salud están integrando completamente la HCE en sus prácticas y esto constituye una herramienta invaluable, puede ser una desventaja para la relación médico-paciente. Específicamente, la disminución del tiempo dedicado a la atención cara a cara tiene impacto tanto en la calidad de la atención como en las percepciones y la participación de los pacientes. Las miradas desproporcionadas (dirigidas más hacia la computadora) se han asociado con niveles más bajos de satisfacción y comprensión de las preocupaciones del paciente y a una comunicación médica menos efectiva[4].
Los impactos de las HCE deben sopesarse con cautela y luchar activamente contra las "trampas" de la informatización para que la relación médico-paciente sea compatible con los cambios modernos en la medicina.

- Agotamiento médico

Esta problemática representa las dos caras de una moneda. Las visitas apresuradas con médicos agotados disminuyen la calidad de la atención al paciente, lo que resulta en pacientes insatisfechos o maltratados. Contribuyendo así a un "círculo vicioso de médicos estresados que tratan a un mayor volumen de pacientes infelices"[4].
En los términos de definición más amplios, el agotamiento no es una afección médica, sino un fenómeno ocupacional que se incluye dentro de la Clasificación Internacional de Enfermedades más actual (CIE-11) (OMS, 2019). Es un "síndrome conceptualizado como resultado del estrés crónico en el lugar de trabajo que no ha sido exitosamente manejado" y se caracteriza por tres dimensiones: a) sentimientos de agotamiento o agotamiento de la energía, b) mayor distancia mental del trabajo de uno, o sentimientos de negativismo o cinismo relacionados con el trabajo de uno y c) menor eficacia profesional.
No hay duda de que el agotamiento está afectando negativamente a la sociedad moderna, especialmente a los médicos (Kane, 2021). La investigación anual de Medscape de 2021 registra que el 42% de los 15181 médicos que respondieron informaron sentirse agotados. Cuando se investigó más, el 36% de los *millennials*, el 46% de la generación X y el 50% de los médicos de *baby boomer* dicen que su agotamiento "tiene un impacto fuerte/severo en mi vida", en contraposición a las categorías de impacto "moderado" o "poco o ninguno"[4].
En un estudio de 2015 se observó que el 37% de los médicos realiza tareas fuera del horario laboral, incluyendo noche y fines de semana[3].

- "Calidez" en la atención. Empatía clínica.

Cuando la relación médico-paciente incluye competencia y comunicación, normalmente hay una mejor adherencia al tratamiento. Cuando se combina una mejor adherencia al tratamiento con la satisfacción del paciente con la atención, los resultados esperados son una mejor salud y una mejor calidad de vida. En pocas palabras: el éxito del tratamiento puede verse afectado en gran medida por la relación médico-paciente.
Las habilidades de comunicación de los médicos constituyen un rol muy importante para establecer una relación eficaz entre médico y paciente.
Para que un paciente confíe en su médico, los aspectos comunicacionales y de competencia son clave y, por regla general, la confianza se va adquiriendo progresivamente después de múltiples encuentros.
La empatía clínica se definía como "buenos modales al lado de la cama" y tradicionalmente se la consideraba mucho menos importante que la perspicacia técnica. Pero una serie de estudios en la última década han demostrado que no es un mero lujo. Cada vez más, la empatía se considera esencial para establecer la confianza, base de una buena relación médico-paciente.
Estudios recientes han relacionado la empatía con una mayor satisfacción del paciente, mejores resultados, menor desgaste de los médicos y un menor riesgo de demandas por negligencia y errores[6].

- Remuneración del profesional de la salud

El tiempo que emplea el médico en la consulta no es el mismo si su remuneración es salarial o por cápita. El tiempo puede considerarse una herramienta de

organización que controla lo que sucede y cuándo. Es un recurso limitado.

El tiempo comienza, se vuelve disponible, se puede desperdiciar y se agota[2].

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

Bibliografía

1. Outumuro D and Actis A. Estimación del tiempo de consulta ambulatoria en clínica médica. Chile: Rev Med Chile. 2013;141:361-366.
2. Pieterse A et al. Shared Decision Making and the Importance of Time. JAMA. 2019 April 19. doi:10.1001/jama.2019.3785.
3. Sinsky C et al. Allocation of Physician Time in Ambulatory Practice: A Time and Motion Study in 4 Specialties. Ann Intern Med. 2016. doi:10.7326/M16-0961
4. Sheridan M. The effects of patient-physician interaction time. Senior Thesis. Liberty University, Virginia, USA. 2020
5. Gottschalk A and Flocke S. Time Spent in Face-to-Face Patient Care and Work Outside the Examination Room. Annals Of Family Medicine. 2005;3(6):488-493.
6. Boodman, S. The Washington post. Health and Science. 2015.March 9. https://www.washingtonpost.com/national/health-science/teaching-doctors-how-to-engage-more-and-lecture-less/2015/03/09/95a98508-ae30-11e4-9c91-e9d2f9fde644_story.html.

"El tiempo es oro", la mirada de los administradores de salud

Albarracín, Flavio

Es indudable que se ha transitado de una sociedad industrial productora de bienes a una sociedad de servicios tendientes al consumo, creando un círculo vicioso de producción y consumo, reorientando las acciones, pues se define el rendimiento por unidad de tiempo: "el tiempo vale oro"[1].

En el área de la salud el tiempo se ha convertido en una unidad de proceso, gerencia y administración de la propia salud, donde los actores principales del proceso salud- enfermedad-atención son dominados a través de la unidad de tiempo. Todo acto del área de la salud es cuantificable y el tiempo no es la excepción, éste guarda una preponderancia determinada y, a su vez, determinante de los procesos de salud-enfermedad-atención, convirtiéndose en el gerente y administrador de los procesos donde se desarrolla una consulta médica.

En la actualidad, la consulta médica ha sufrido cambios como consecuencia de la mayor participación e interlocución del paciente, del desarrollo tecnológico y la información, factores que condicionan discursos muy amplios, variados y, en ocasiones, controvertidos. La consulta médica ya no es un monólogo de un actor privilegiado, es un diálogo e intercambio cultural, generalmente asimétrico, activo y proactivo. Además, es regulado y reglamentado institucionalmente y, en casi todas las ocasiones, legalmente enjuiciable. La consulta médica tiene instrumentos técnicos de registro de carácter legal: el expediente clínico o la nota médica, cuando se trata de datos mínimos. Ambos pueden ejercer como dictamen sobre el objeto de la consulta.

El debate se inicia por una serie de quejas relacionadas al tiempo y la atención frente a un problema de salud. El tiempo en la sala de espera puede ser muy largo y el tiempo de atención muy breve e insuficiente, lo cual nos remite, además, a un tiempo objetivo y uno subjetivo. El tiempo objetivo es un indicador, gestor y evaluador de los procesos de atención: cumplimiento de una agenda, número de pacientes atendidos por hora, tiempo de espera, número de incapacidades por día, número de recetas por día, número de medicamentos y procedimientos al día, en fin, un conjunto de datos e indicadores necesarios para la gestión que todo agente financiador de salud necesita medir. El segundo, es uno de los mayores atributos de la percepción de un "usuario" insatisfecho con una espera muy larga y un tiempo de escucha insuficiente para expresar su dolor o padecimiento. Paradójicamente, es coincidente con la percepción del profesional de la medicina, cuya percepción del tiempo corresponde a la misma insatisfacción del paciente. Soslayando el tiempo de espera, atribuible a razones organizacionales y de procesos institucionales, el tiempo de interacción es objetiva y subjetivamente breve. El paciente tiene una necesidad y el médico una obligación. El primero tiene una preocupación y el segundo ansiedad. El tiempo que dura el encuentro interpersonal es un campo minado por necesidades, angustias, obligaciones, indicadores, metas, gestiones, entre otros, que contraponen a los individuos[2].

La duración de la consulta ha sido medida como el tiempo entre el saludo y la despedida de un paciente en el consultorio que puede verse obstaculizado

por interacciones distintas a las propias de la consulta, encontrándose dentro de la secuencia de tareas durante una visita a la atención primaria que pueden denominarse flujos de trabajo. Existe una lista de tareas con impacto en el flujo de trabajo como son: el tipo de trabajo del médico, el papel del personal de apoyo, la duración de la consulta, las políticas de la clínica, el diseño de la sala de la clínica, la tecnología, el estatus social, la estructura de las relaciones entre los miembros. Todas ellas indican que el tiempo de consulta no está influido sólo por la agenda[3].
Existen algunos pronunciamientos sobre la duración de las consultas médicas en general, como la del *Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo* (CREMESP), donde llama la atención que: **"no hay determinación legal en ninguna esfera sobre la duración del tiempo de consulta médica y el profesional debe atenerse al cumplimiento de los principios éticos actuando con el máximo celo y lo mejor de su capacidad profesional"**. El médico de atención primaria sirve como un **filtro económico de contención de gastos,** si bien son éstos los que ofrecen continuidad y longitudinalidad si su acción se desarrolla adecuadamente, la **atención supone ganancias de eficiencia con diagnósticos tempranos y derivaciones oportunas a otros niveles asistenciales.** Lo cual, teóricamente, **teniendo una buena conexión con los otros niveles, facilitaría el traspaso de información, evitando duplicar pruebas y se iniciarían tratamientos a la brevedad[4].**
El carácter social del tiempo se deriva de la forma en que se propicia a ser utilizado (instituciones públicas o en ámbitos privados), siendo cierto que cada sistema económico construye sus propias valoraciones sobre los sistemas de gestión del tiempo. Tal como escribe Grossin, **ese tiempo dominante (interiorizado e institucionalizado) obliga y regula a cierta división de todos los otros tiempos sociales.** Es por eso por lo que **hay un tiempo de espera y un tiempo de consulta, ambos con sus correspondientes valores[5].**

Pedagogía en la entrevista médico paciente ("optimizar" el tiempo)

La carencia de formación pedagógica es conocida, los médicos tienen tendencia a cortar el relato de los pacientes antes del primer minuto de la entrevista haciendo uso de preguntas con respuestas cerradas que no dejan margen a matices, y redirigiendo la información hacia formularios específicos, por lo que muchos pacientes acaban marchándose del consultorio sin haber conseguido explicar lo que realmente les preocupaba.
Son muchos los aportes relevantes del mundo académico para elevar el nivel de los médicos en el conocimiento de la técnica de la entrevista clínica. Calvin Chou, profesor de medicina de la UCSF explica, sin embargo, en ***"Time to start using evidence-based approaches to patient engagement"***, que la adquisición de habilidades en entrevista clínica en programas de post-grado es un asunto complejo, ya que para cambiar actitudes no basta con adquirir conocimientos, sino que hay que invertir muchas horas en análisis personalizados con grabaciones del desenlace de consultas reales, asesoramiento en base a las capacidades y limitaciones observadas y debates en grupo para ir consolidando las nuevas habilidades adquiridas. Algunos centros como *Mayo Clinic* y *Cleveland Clinic* se hallan inmersos en programas específicos para profesionalizar más a sus médicos en entrevista clínica, de acuerdo con la percepción de que la acción formativa mejora la calidad de la relación entre los pacientes y los profesionales y, por tanto, la fiabilidad de la orientación de los procesos clínicos.
La comunicación médico-paciente debería ser una de las asignaturas fundamentales de la formación médica, con la finalidad de que los estudiantes entiendan, desde un principio, que cada minuto invertido en escuchar, preguntar (de manera abierta) y dialogar, es un tiempo ganado.

El tiempo y la telemedicina (una nueva herramienta adaptada a "nuestros tiempos")

En relación a las percepciones relacionadas con las ventajas y desventajas de la telemedicina, en un trabajo saudí reciente el 36% de los encuestados cree que la telemedicina podría mejorar la efectividad de la intervención terapéutica. Aproximadamente 11 (44%) encuestados señalaron que la calidad de la atención se mejoró con la telemedicina, y 9 **(36%) encuestados estuvieron de acuerdo en que la telemedicina podría ayudar a los pacientes a ahorrar tiempo y dinero como una de las ventajas.** Un 44% de los médicos consideró que la telemedicina podría brindar apoyo psicológico a los pacientes y mejorar el cumplimiento de los pacientes en comparación con las clínicas[6].

Los pacientes con cáncer que viven en comunidades rurales tienen resultados inferiores según distintos estudios. **La telesalud mejora el acceso a la atención para estos pacientes y, al mismo tiempo, genera ahorros monetarios y de tiempo. Los sitios de atención médica rurales que ofrecen estos servicios pueden tener un retorno de la inversión significativo con gastos generales relativamente bajos.** Los nuevos cambios regulatorios de CMS *(Centers for Medicare and Medicaid Services)* para la pandemia de COVID-19 amplían en gran medida la elegibilidad de telesalud para pacientes con cáncer(7).
Respecto al manejo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), más de tres cuartas partes (76,45%) consideran que la telemedicina es más rentable y más de cuatro quintos de ellos admitieron que la telemedicina podría ahorrar tiempo. La mayoría de los pacientes con DM2, 91,43% (427) están satisfechos con el servicio de telemedicina[8].

Atención médica centrada en el paciente (una forma de "ahorrar tiempo")

Temas recurrentes como la atención sanitaria fragmentada, el sobrediagnóstico o el sobretratamiento son responsables de aumentar la carga de tratamiento en términos de esfuerzo y dedicación innecesarios para la enfermedad no sólo para los pacientes sino también para los cuidadores y familiares. Se trata de factores que pueden dificultar a los profesionales el entender cuáles son las necesidades de las personas. Abordar estas necesidades no es más ni menos que comprender que las personas quieren vivir su vida de la mejor forma posible, en cada momento y según lo que para ellos es más importante. No parece tarea fácil en estos tiempos. El problema estriba en que la mayoría de las herramientas de las que disponemos los profesionales para ayudar a las personas (objetivos de control, guías de práctica clínica, procesos) no siempre contribuyen a esta misión. Y no lo hacen porque son probablemente "útiles para el grupo de pacientes como el que tenemos delante, pero no necesariamente responden a las necesidades del paciente concreto que tenemos delante".
Ya que las cosas no siempre dependen del profesional o del paciente conviene, en este punto, hacer una llamada de atención hacia la organización sanitaria. Integrar en la asistencia la toma de decisiones compartidas debe ser una estrategia también de la institución. Tenemos ejemplos muy interesantes de este abordaje como el del hospital Bernhoven, en Holanda[9]. Se trata de una publicación interesante del *British Medical Journal* que aborda dicha experiencia. Encontrar en el vestíbulo de entrada de este hospital un cartel con grandes letras donde se puede leer: **"Una mejor atención sanitaria comienza con una buena conversación". "En este hospital decidimos juntos"** es ya toda una declaración de intenciones. En este artículo se ofrecen algunas propuestas interesantes y cambios organizativos implementados en dicho hospital. Merece la pena leer las reflexiones de sus directivos, que abordan la experiencia desde una perspectiva interesante: no insistir a los profesionales en que cambien la asistencia hacia un enfoque más centrado en el paciente, sino en generar las condiciones de trabajo en las que eso sea posible. Por ejemplo, "en el Departamento de Emergencias nos aseguramos de que siempre haya un médico especialista *Senior* disponible para acelerar el proceso de toma de decisiones. Esto resulta ser para nosotros bastante costoso, pero los pacientes demoran menos tiempo en el hospital, por lo que finalmente estamos ahorrando dinero" relata el Dr. De Boer, ex-director y gastroenterólogo del hospital holandés. Desde 2014 el total de cirugías se ha reducido un 26% y el tiempo de cuidado de enfermería un 28%. "Más tiempo dedicado al análisis de decisión junto a pacientes previene cirugías innecesarias, lo que llevó a una caída del 13% en la tasa de colecistectomías", refiere Klerrkx-Harkema, encargado del programa para Innovación y Estrategia del Hospital: "Parece evidente que pacientes mejor informados frecuentemente eligen calidad de vida por encima de ser operado a toda costa y extendiendo al máximo la vida útil".

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

Bibliografía

1. Beriain J. Aceleración y tiranía del presente. La metamorfosis en las estructuras temporales de la modernidad. Barcelona, España: Anthropos; 2008.
2. Bellón JA. La gestión del tiempo en la consulta. En Curso de Actualización, Madrid, España: AEPap; 2008: 291-8.
3. Holman GT, Beasley JW, Karsh BT, Stone JA, Smith PD, Wetterneck TB. The myth of standardized workflow in primary care. J Am Med Inform Assoc. 2016 Jan;23(1):29-37.
4. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Parecer número 85.150 referente à Consulta 85.150/10.) (Ortún V. Fundamentos y eficiencia de la atención médica primaria. Medicina Clínica (Barc). 1996;106:97-102.
5. Grossin W. Pour une science des temps. Paris: Octarés; 1996.
6. Mubaraki AA, Alrabie AD, Sibyani AK, Aljuaid RS, Bajaber AS, Mubaraki MA. Advantages and disadvantages of telemedicine during the COVID-19 pandemic era among physicians in Taif, Saudi Arabia. Saudi Med J. 2021;42(1):110-115. doi:10.15537/smj.2021.1.25610
7. Telehealth Is a Sustainable Population Health Strategy to Lower Costs and Increase Quality of Health Care in Rural Utah Ramya Thota, David M. Gill, Jamie L. Brant, Timothy J. Yeatman, and Derrick S. Haslem JCO Oncology Practice. 2020 16:7, e557-e562
8. Shahjada Selim1, Hafiza Lona. Outcomes and experience of telemedicine in the management of diabetes mellitus during COVID-19 pandemic International Journal of Advances in Medicine Selim S et al. Int J Adv Med. 2021 May;8(5):621-627.
9. Can patient centred care plus shared decision making equal lower costs?" BMJ. 2019;367:l5900 doi: 10.1136/bmj.l5900

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.

JAK 2 y BCR-ABL. ¿Son siempre mutuamente excluyentes?

JAK2 and BCR-ABL. Are they always mutually exclusive?

Montivero, Ana Romina

Hospital Privado Universitario de Córdoba

romina.montivero@hospitalprivadosa.com

PH NEGATIVAS

Subcomisión PH Negativas

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 147-150
Octubre 2021

Palabras claves: JAK2, BCR-ABL, excluyentes.

Keywords: JAK2, BCR-ABL, exclusive.

Se sabe que las neoplasias mieloproliferativas son caracterizadas por la expansión clonal de una célula madre hematopoyética transformada que produce la proliferación de una o más series de linaje mieloides, dividiéndose en a) neoplasias mieloproliferativas Filadelfia positivas, si involucran a la translocación de los cromosomas 9 y 22 (q34;q11.2) con el gen de fusión BCR-ABL, representadas por la leucemia mieloide crónica, y b) Filadelfia negativas, si involucran a mutaciones en el gen Janus quinasa 2 (*JAK2* V617F) y, en menor medida, el gen de calreticulina *(CALR)* y gen de proteína mieloproliferativa leucémica (MPL), representadas por la policitemia vera, la trombocitemia esencial y la mielofibrosis.

Históricamente se elaboró el concepto de que las mutaciones clave de cada una de estas patologías eran excluyentes. No obstante, en la actualidad existen varios casos reportados sobre la co-existencia de ambas mutaciones (*BCR-ABL* más JAK2 V617F). ya sea surgiendo en forma independiente o de un mismo clon[1-3].

En forma similar, se han reportado casos. pero con menor frecuencia, con la presencia de co-expresión de dos mutaciones conductoras dentro de las neoplasias mieloproliferativas Filadelfia negativas como *JAK2* V617F y *CALR*, o co-expresión de *JAK2* V617F y *MPL*. Como existe poca información sobre estas mutaciones, es complejo saber si tienen relevancia clínica[3].

Varios estudios y series de casos se realizaron para mostrar y reconocer las diferencias en estos escenarios y así poder arribar al diagnóstico correcto.

Se cree que esta patología combinada o híbrida es más frecuente de lo reportado, debido a que es subdiagnosticada.

En estos estudios con reporte de casos se pudo hacer un análisis de la frecuencia, el orden de la identificación mutacional, la composición clonal, la dominancia relativa de la mutación, las características histológicas y de laboratorio que sugieren la presencia de esta co-expresión, la localización del punto de ruptura en BCR y progresión de enfermedad[1].

La frecuencia de esta co-expresión de BCR-ABL1 (+) más JAK2 V617F (+) según los estudios reportados

es de 0.4 a 2.5% del total de pacientes estudiados por sospecha de síndrome mieloproliferativo.
Esta disparidad es consecuencia de las diferencias en el diseño de los estudios y las prácticas de testeo en diferentes centros.
Otro punto a destacar es el hecho de que siempre se observó una mayor frecuencia en el estudio de *BCR-ABL1* solamente, debido a que normalmente en un paciente con sospecha clínica de leucemia mieloide crónica junto con características clave de laboratorio, se realiza directamente el estudio de *BCR-ABL1*, a diferencia de un paciente con sospecha de otra neoplasia mieloproliferativa Filadelfia negativa *JAK2* V617F (+) en el cual se requiere un estudio negativo para BCR-ABL1 de forma rutinaria.
El orden de **identificación mutacional** fue diferente en los casos reportados. Unos fueron positivos para ambas mutaciones desde el comienzo del estudio, otros pacientes fueron positivos para *JAK2* V671F y negativos para *BCR-ABL1* al inicio, mientras que otros fueron positivos para *BCR-ABL1* inicialmente con detección posterior de *JAK2* V617F.
El tiempo de detección de la segunda mutación varió entre cada estudio abarcando desde 5 a 129 meses[1].
Como se mencionó al inicio, se postula que, con respecto a la **composición clonal**, existen dos aberraciones en el mismo clon o subclones emergentes en donde la célula hematopoyética mutada sufre lo que llaman "segundo golpe", mientras que otros argumentan la presencia de dos clones independientes que co-existen formando un "tumor compuesto". La literatura mostró que ambas teorías propuestas son posibles. No obstante, considerando los casos reportados, posiblemente la mayoría sería por presencia de dos clones independientes[2].
Como antecedente común existe una inestabilidad genómica en la célula hematopoyética. Esto pudo aclararse con los estudios mediante el estudio molecular de última generación (NGS), en donde se observó que en los pacientes con neoplasias mieloproliferativas existen mutaciones en genes que llevan a una evolución clonal por alteración en la regulación epigenética como *TET2, ASXL1/2, SRSF2, EZH2* más *IDH2*, contribuyendo así con la inestabilidad genética. La frecuencia de detección de estos genes mutados fue del 1-47%.
Otros reportes mostraron la presencia de mutaciones en otro regulador epigenético como *DNMT3A*. Este gen mutado, junto con *ASXL1* y *TET2*, se encuentran con frecuencia relativamente mayor en neoplasias mieloproliferativas Filadelfia negativas, principalmente mielofibrosis, y rara vez son detectadas en pacientes con leucemia mieloide crónica. Por lo tanto, la concomitancia de estas mutaciones apoya tanto la teoría de una mielofibrosis que evolucionó a una leucemia mieloide crónica, como a la teoría de dos enfermedades presentes en el mismo paciente.
A este fenómeno se suma que, en algunos pacientes, también se encontraron mutaciones oncogénicas en *NRAS, TP53, BRAF, EZH2* y *GNAS*, las cuales pueden representar una evolución clonal en esta patología. La frecuencia de detección de estas mutaciones varió entre el 0.5 y 39%[3].
En los casos estudiados se buscaron hallazgos clave para poder determinar la **dominancia mutacional relativa**. Se cree que la tirosina quinasa *BCR-ABL1* es una mutación conductora con mayor fortaleza que *JAK2* V617F, jugando ésta última un papel más pequeño en la caracterización del fenotipo que tendrá el paciente.
En la determinación fenotípica también tendrá impacto la carga alélica mutacional con valores de VAF mayores a 10%, y no sólo la mera presencia de la mutación.
Las observaciones fueron, por ejemplo, que en el caso de pacientes con diagnóstico inicial de una neoplasia *JAK* 2V17F (+) bajo tratamiento, tuvieron posteriormente aparición de leucocitosis en ascenso más hallazgos en médula ósea compatibles con leucemia mieloide crónica, y éstos se confirmaban con la presencia de la translocación genética en los cromosomas 9;22.
Este fenómeno se vio también en los casos de los pacientes con leucemia mieloide crónica que, al ser tratados con inhibidores de tirosina quinasa, lograban el aclaramiento o eliminación del clon dominante *BCR-ABL1*, permitiendo así que el clon más débil, en este caso *JAK2* V617F, se expresara. Es posible que las células que expresen la mutación *BCR-ABL1* tengan un efecto supresor o pro-apoptótico sobre las células mutadas JAK2 V617F, y este efecto desaparece o es suprimido al comenzar con la terapéutica[5].
Por lo tanto, se deduce que el tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa para pacientes con leucemia mieloide crónica logra remisión citogenética y molecular, pero no tiene impacto en la expresión de *JAK2* V617F.
No se sabe, por falta de data científica, si el tratamien-

to con inhibidores de tirosina quinasa de segunda generación (imatinib, dasatinib) pueden reducir la expresión de colonias *JAK2* V617F, pero algunos casos reportados mostraron desaparición de la fusión *BCR-ABL1* más la mutación *JAK2* V617F luego de la terapia con dasatinib[4, 7].

En los casos en que los pacientes mostraron respuesta a los inhibidores de tirosina quinasa, logrando inhibir el gen de fusión *BCR-ABL1* y debido a la persistencia de la mutación en el gen *JAK2* V617F, comenzaron con características clínicas relacionadas como trombocitosis extrema, fueron tratados con drogas citorreductoras como hidroxiurea o anagrelido, logrando control de la enfermedad[4].

No obstante, se reportó un índice de mayor toxicidad hematológica en los casos en los que se hizo terapia combinada[8].

Otro dato a destacar es que, en algunos de los casos en donde el paciente tuvo diagnóstico de mielofibrosis al inicio, y posteriormente adquirió la mutación con el gen de fusión *BCR-ABL1*, se debió suspender por cierto período el tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa debido a citopenias. Esto posiblemente se vio potenciado por el hecho de haber recibido previamente tratamientos para su patología inicial o de base.

Las **características histológicas** en la médula ósea de estos pacientes en algunas oportunidades pueden marcarnos algún signo de alerta de la posible coexistencia mutacional. Pueden verse en una biopsia de médula ósea con rasgos mixtos como, por ejemplo, la presencia de micromegacariocitos o megacariocitos "enanos", o cambios inesperados como la aparición de hiperplasia granulocítica o megacariocitos hipolobulados en una paciente con mielofibrosis, o presencia de megacariocitos grandes atípicos en un paciente con leucemia mieloide crónica. Estos hallazgos, entonces, pueden orientarnos hacia una patología combinada a pesar de que no hay características histológicas específicas para diagnosticarla[6,7].

De manera controversial, en los casos en donde la histología de un paciente con una neoplasia Filadelfia negativa conocida nos muestra una posibilidad de la presencia de una posible leucemia mieloide crónica pero con un estudio citogenético negativo para la translocación 9;22, se sugiere no descartar la patología y continuar con estudios más específicos como FISH o estudio molecular por PCR.

No se ha encontrado posible relevancia sobre el **punto de ruptura** en BCR. Se reportaron con mayor frecuencia casos con ruptura en BCR comprometiendo la oncoproteína p190, pero sin ser un número significativo.

Los casos clínicos con este punto de ruptura mostraron una evolución variable. Algunos evolucionaron en forma desfavorable con rápida progresión a fase blástica y otros tuvieron respuesta exitosa al tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa.

Existen datos que asocian también dicha presentación con la presencia de monocitosis, pero esto no fue demostrado en todos los trabajos.

Otro punto importante a destacar es que en una proporción de pacientes sanos sometidos a estudios genéticos se encontraron niveles bajos de transcriptos *BCR-ABL1*. Se observó una tendencia a un aumento de este hallazgo con la edad. Esto, no obstante, no era acompañado de rasgos clínicos típicos de una leucemia mieloide crónica, posiblemente representando una hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP)[3].

En los casos reportados de pacientes con neoplasia mieloproliferativa *JAK2* V617F (+) analizados con detección de bajos niveles de transcriptos *BCR-ABL1*, se hicieron análisis secuencialmente los cuales fueron negativos, al igual que la ausencia de cromosoma Filadelfia.

Esta desaparición de transcriptos *BCR-ABL1*, sumado al estudio citogenético negativo, confirmó que son hallazgos incidentales sin significancia patológica[3].

Analizando la **progresión de enfermedad** de los diferentes pacientes con neoplasia mieloproliferativa compatible con policitemia vera o trombocitemia esencial *JAK2* V617F (+) más detección de *BCR-ABL* (+), se observó una mayor progresión a mielofibrosis, lo que demuestra que la mutación de dos tirosina quinasas puede acelerar la progresión de la enfermedad. Este hallazgo está documentado en varios trabajos con reportes de casos y tiene que ver con el hecho de que los inhibidores de tirosina quinasa pueden ser muy efectivos para el tratamiento de leucemia mieloide crónica, pero no para las patologías **JAK2** V617F, dando lugar, como se mencionó anteriormente, a la mayor expresión de ese gen al quedar suprimido el gen de fusión *BCR-ABL*[1,2].

También hay información sobre el uso de ruxolitinib en la evolución de una paciente con leucemia mieloide crónica con posteriores rasgos de una neoplasia mieloproliferativa Filadelfia negativa y detección de

JAK2 V617F, con buena respuesta. No hubo diferencias en el uso de ruxolitinib con imatinib o dasatinib.
No está claro, y es controvertido, la posibilidad de falla de respuesta al tratamiento con tirosina quinasas en un paciente *JAK2* V617F con leucemia mieloide crónica llevando a progresión por falta de respuesta molecular sin disminución de los transcriptos *BCR-ABL*. Trabajos similares mostraron esta situación en los casos con neoplasia mieloproliferativa *CALR* o *MPL* (+) más gen de fusión *BCR-ABL1* con respuestas subóptimas, lo que dio lugar a una rápida progresión de la enfermedad. Esto no fue asociado a toxicidad o abandono de tratamiento, ya que los pacientes nunca suspendieron su tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa, tomando la dosis adecuada[8].
No hay momentáneamente data suficiente para certificar este fenómeno.
Dentro de estas asociaciones menos frecuentes, la segunda mutación conductora asociada al gen de fusión *BCR-ABL1* encontrada fue *CALR* exon 9[9].
Fueron reportados también casos de segundas neoplasias, como cáncer de pulmón y GIST entre otros, pero sin poder adjudicar una relación directa con el uso de una droga citorreductora más un inhibidor de tirosina quinasa o dos inhibidores utilizados en forma conjunta. Se evaluaron en estos pacientes posibles causas asociadas en su estilo de vida e historia familiar pudiendo haber favorecido la aparición de dichas neoplasias. Por lo tanto no es un hallazgo significativo[4,8].

Conclusión

Hay información sólida y registrada en varios trabajos científicos certificando la presencia de una patología mieloproliferativa conjunta.
El advenimiento de la secuenciación de nueva generación (NGS) nos ayudó a complementar el estudio de esta enfermedad mostrando la inestabilidad genética que podría ser responsable de la co-existencia mutacional.
Se aceptan como válidas y demostrables las dos teorías que pueden dar lugar a esta enfermedad, tanto de la presencia de dos aberraciones en el mismo clon como la presencia de dos clones diferentes.
Es importante testear la presencia de una mutación *JAK2/MPL/CALR* en un paciente con leucemia mieloide crónica *BCR/ABL1* (+) y viceversa en un paciente con falla de respuesta con el tratamiento dirigido.
Para esto se debe estar atento a los cambios clínicos y a las características tanto de laboratorio como anatomo-patológicas, que darán alerta de la posibilidad de una co-existencia mutacional y no hacer una interpretación errónea de resistencia terapéutica o progresión de enfermedad.
Esto reafirma la necesidad del trabajo interdisciplinario, ya que es un escenario complejo y poco frecuente. El diagnóstico correcto y temprano permitirá entonces un tratamiento apropiado de esta neoplasia mieloproliferativa combinada, que es un desafío en la práctica médica.

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

Bibliografía

1. Craig RS, Mark DE,Rodriguez Czuchlewski D, Turbiner Geyer J, Heesun Jr. Darryl HE, Wang SA, Bueso-Ramos CE, MD, Orazi A, Arber DA, Olson Hexner E, Babushok DV, and Bagg A. Myeloproliferative Neoplasms with Concurrent BCR-ABL1 Translocation and JAK2 V617F Mutation: a Multi-institutional Study from the Bone Marrow Pathology Group. Mod Pathol . 2018 May ; 31(5): 690–704
2. Kandarpa M | Wu YM | Robinson D | Burke PW | Chinnaiyan AM| Talpaz M Clinical characteristics and whole exome/transcriptome sequencing of coexisting chronic myeloid leukemia and myelofibrosis. Am J Hematol. 2017;92:555–561
3. Boddu1 P & Chihara D, Masarova L & Pemmaraju N & Keyur P. & Verstovsek S. The co-occurrence of driver mutations in chronic myeloproliferative neoplasms. Annals of Hematology. 2018. 97, 2071-2080.
4. Tirrò E, Stella S, Massimino M, Zammit V ,Pennisi S, Vitale SR, Romano C, Di Gregorio S, Puma A, Di Raimondo F , Stagno F, Manzella L. Colony-Forming Cell Assay Detecting the Co-Expression of JAK-2V617F and BCR-ABL1 in the Same Clone: A Case Report.. Acta Haematol 2019;141:261–267
5. Chong Bee P • Gan GG • NadarajanVS • Latiff NA, Menaka M. A man with concomitant polycythaemia vera and chronic myeloid leukemia: the dynamics of the two disorders. Int J Hematol (2010) 91:136–139
6. Bader G and Dreiling B. Concurrent JAK2-Positive Myeloproliferative Disorder and Chronic Myelogenous Leukemia: A Novel Entity? A Case Report With Review of the Literature. Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports. (2019) Volume 7: 1–5
7. Xu W• Chen B• Tong X. Chronic myeloid leukemia patient with co-occurrence of BCR-ABL junction and JAK2 V617F mutation. Int J Hematol (2014) 99:87–90
8. De Roeck L, Michaux L, Debackere K, Lierman E, Vandenberghe P & Devos T. Coexisting driver mutations in MPN: clinical and molecular characteristics of a series of 11 patients. Haematology (2018) Dec,23 : 785-792
9. Lanabeer SE. Concurrent Chronic Myeloid Leukemia and CALR- Mutated Myeloproliferative Neoplasm . EXCLI Journal 2020. 19: 86-88

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.

Diagnóstico y tratamiento de las neoplasias mieloproliferativas crónicas Ph negativas en fase acelerada o crisis blástica.

Diagnosis and treatment of Ph negative myeloproliferative neoplasms in accelerated or blast phase.

Sackmann, Federico

Fundaleu

fsackmann@fundaleu.org.ar

PH NEGATIVAS

Subcomisión PH Negativas

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 151-156
Octubre 2021

Palabras claves: neoplasias mieloproiferativas crónicas, fase acelerada o crisis blástica, agentes hipometilantes.

Keywords: chronic myeloproliferative neoplasms, accelerated or blast phase, hypomethyating agents.

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas Ph negativas (NMP) clásicas incluyen a la trombocitemia esencial (TE), policitemia vera (PV) y a la mielofibrosis primaria (MFP)[1]. Son un grupo de enfermedades que se originan de la célula progenitora hematopoyética caracterizada por la presencia de una mutación conductora en el gen de *JAK2*, *CALR* o *MPL* que resulta en la activación de la vía de señalización JAK/STAT[2]. Se caracterizan por tener un mayor riesgo de eventos trombo-hemorrágicos, síntomas constitucionales, progresión a fibrosis y evolución a leucemia aguda[3], generalmente de estirpe mieloide. El riesgo de progresión a leucemia aguda a 20 años es de 3.8% en TE, 6.8% en PV y 14% en MFP[4].

El término de NMP en fase acelerada (FA) o crisis blástica (CB) fue introducido por la *International Working Group Research and Treatment*[5] y reconfirmado por la Organización Mundial de la Salud[6] para marcar las diferencias entre la leucemia aguda que evoluciona de las NMP de la leucemia mieloide aguda (LMA) *de novo*. La presencia de 10%-19% de blastos en sangre periférica o médula ósea en un paciente con una NMP preexistente, define a la FA y si es mayor a 20%, a la CB. Como el enfoque de estas 2 situaciones suele ser similar, de acá en adelante serán referidas globalmente como NMP en CB.

La predisposición a la hematopoyesis clonal y progresión leucémica está influida por la interacción entre los factores genéticos, el microambiente medular y la edad del paciente[7]. A su vez, análisis de muestras pareadas de pacientes con NMP tomadas en la fase crónica y en el momento de la transformación demostraron que hay más de 1 vía de evolución leucémica. En algunos casos los blastos tenían persistencia de la mutación JAK2 V617F, pero en otros el clon leucémico era JAK2 V617F negativo, a pesar de que en la fase crónica era positivo, sugiriendo la presencia de un clon ancestral JAK2 V617F positivo en los primeros, y la posibilidad de que la NMP haya sido biclonal desde el comienzo en los restantes[8, 9].

En este trabajo se actualizará el enfoque diagnóstico y terapéutico de las NMP en CB.

¿Quiénes tienen mayor riesgo de progresar a FA o CB?

Los factores de riesgo de progresión leucémica incluyen variables clínico-patológicas, citogenéticas y moleculares.

Dentro de las variables clínico-patológicas se encuentran el subtipo de NMP, donde la TE tiene el menor riesgo, la PV se encuentra en el medio (ambas, habitualmente precedido por una etapa de mielofibrosis) y la MFP, con mayor riesgo de progresión. La dependencia transfusional, la leucocitosis >30000/mm³, la plaquetopenia <100000/mm³ y los blastos >3% en sangre periférica son otros factores de riesgo de progresión leucémica[10, 11]. El tratamiento recibido por la NMP Ph- también puede influir en la progresión, siendo el fósforo radioactivo, el clorambucilo y el pipobromán drogas que lo aumentan[12, 13, 14]. Al momento, no hay evidencia contundente que apoye el hecho de que la hidroxiurea aumente el riesgo de leucemia y sigue siendo un tema controvertido[15].

Pasando a los factores de riesgo citogenéticos y moleculares, las alteraciones citogenéticas como la +8, -7/7q, i(17q), -5/5q-, 12p-, -11q23 e inv(3)[16] o alteraciones en cromosomas 5, 7 o 17p y mutaciones de *ASXL1, IDH1/2, EZH2, SRSF2, TET2* o *TP53* indican mayor riesgo de progresión a CB[17,18,19]. Es importante destacar que el perfil mutacional de las NMP en CB es distinto al de la LMA *de novo*, donde generalmente las primeras se caracterizan por mutaciones a nivel de *IDH1/2, TET2, SRSF2, ASXL1* y *TP53*[20] y en las últimas son más frecuentes las mutaciones en NMP1 y FLT3.

Las escalas pronósticas de MFP publicadas en los últimos años, relacionan variables clínico-patológicas, citogenéticas y moleculares identificando pacientes con mayor riesgo de progresión leucémica[21,22, 23, 24,]. Como generalmente la progresión blástica suele ser una situación muy compleja, su identificación temprana, o mejor aún, anticipar la progresión es muy importante para la toma de decisiones oportunamente, sobre todo en aquellos pacientes donde se quiere modificar la evolución de la enfermedad.

Tratamiento de las NMP en CB

En la actualidad no hay un tratamiento estándar para las NMP en CB y el pronóstico suele ser malo. La mediana de sobrevida es menor de 1 año[25,26]. El espectro de tratamientos incluye desde cuidados paliativos hasta el trasplante alogénico, pasando por quimioterapia de baja a moderada intensidad, quimioterapia intensiva, y por supuesto, nuevas drogas dentro del ámbito de la investigación clínica. Como generalmente la información disponible proviene de estudios retrospectivos, con gran heterogeneidad en la población incluida, tratamientos utilizados, métodos de evaluación, es un verdadero desafío analizar la contribución de cada intervención terapéutica.

Los cuidados paliativos no sólo consisten en un soporte transfusional adecuado, quimioterapia citorreductora, antibióticos, analgésicos, ansiolíticos, etc., sino que también deberían incluir entrevistas del paciente y su grupo familiar con el equipo tratante donde haya espacio para poder aclarar dudas, disipar miedos y acompañar hasta el último momento de la vida. Hay que tener en cuenta que no todo paciente y no todo médico está preparado para este tipo de enfoque terapéutico, y que es una de las situaciones más desafiantes que el médico puede tener. Si bien genera un gran desgaste en el equipo tratante y exige un compromiso máximo, es una satisfacción enorme poder acompañar y guiar a un paciente en sus últimos momentos de vida.

Pasando a las estrategias farmacológicas, la quimioterapia intensiva tipo LMA es una de las estrategias utilizadas en pacientes con estado funcional adecuado en los cuales se considera consolidar con trasplante[27]. Sin embargo, los hipometilantes (HMT) son las drogas que están siendo más utilizadas[28,29, 30, 31]. Generalmente los trabajos publicados incluyen un número bajo de pacientes, con tasa de respuestas globales cercanas al 45%, duración de respuesta de 7-9 meses y sobrevida global de 7-11 meses. La toxicidad más frecuente fue la mielosupresión sin mayores complicaciones no hematológicas significativas. A pesar de que no haya estudios randomizados que demuestren superioridad de los HMT a la quimioterapia intensiva en el tratamiento de las NMP Ph- en CB, la tolerancia relativamente aceptable los ubicó como una alternativa atractiva de tratamiento teniendo en cuenta que muchas veces son pacientes más vulnerables, de edad avanzada y generalmente con enfermedades asociadas a alteraciones moleculares o citogenéticas que podrían predecir una respuesta pobre a la quimioterapia intensiva convencional.

Las dosis de HMT utilizadas más frecuentemente son las mismas que las utilizadas para mielodisplasia[32, 33]

o LMA[34]. Hay estudios que utilizaron decitabina con un régimen de 20 mg/m2 x 10 días que describieron respuestas en pacientes con cariotipo complejo[35] o con mutaciones en TP53[36]. A pesar de no ser claro que este régimen sea superior al convencional, podría utilizarse en aquellos pacientes con cariotipo complejo o con mutaciones de TP53.

El ruxolitinib monoterapia no demostró ser eficaz para el tratamiento de las NMP en CB[37]. Sin embargo, al ser combinado con decitabina, mostró sinergismo en ensayos preclínicos[38] y motivaron el desarrollo de un estudio con su combinación. El ruxolitinib se administró a una dosis de 25 mg cada 12 hs. en el primer ciclo de 28 días combinado con decitabina a la dosis habitual (20 mg/d x 5 días). Luego del ciclo 1, la dosis de ruxolitinib fue de 10 mg cada 12 hs y la dosis de decitabina fue la misma que la inicial. Modificaciones de dosis de ambas drogas estaban permitidas en ciclos posteriores, según la toxicidad hematológica. La tasa de respuesta global fue de 44%. La mediana de ciclos a la mejor respuesta fue 4 con una duración de la respuesta de 3,4 meses y la mediana de sobrevida global de 9,5 meses[39]. Como estos resultados no se destacan de lo publicado al momento, la combinación de decitabina-ruxolitinib podría ser tenida en cuenta en aquellos pacientes que, al momento de progresar a fase acelerada o crisis blástica, tengan síntomas B significativos o esplenomegalia sintomática.

Con el objetivo de mejorar las respuestas de los HMT, y apoyados en los resultados positivos de la combinación de azacitidina y venetoclax comparado con quimioterapia convencional en pacientes con LMA *de novo* o secundarias, no candidatos a quimioterapia intensiva[40], 2 estudios retrospectivos analizan los resultados de tratamientos basados en venetoclax en pacientes con NMP en CB sin tratamiento previo o recaídos/refractarios (R/R). En el primer estudio[41], que incluyó a 32 pacientes (20 combinado con decitabina y 12 con azacitidina) se obtuvo una tasa de remisión completa o remisión completa sin recuperación hematológica (RC/RCi) de 44%. Si bien la RC/RCi fue más frecuente en ausencia de cariotipo complejo o de mutaciones de K/NRAS, las mutaciones en TP53 o IDH1/2 no influyeron en la respuesta. Como la tasa de RC/RCi fue superior comparada con un control histórico, aunque sin diferencias en la sobrevida global y 6 pacientes pudieron consolidar con trasplante alogénico, el trabajo sugiere que es una combinación que genera entusiasmo. Sin embargo, el segundo trabajo propone algo distinto[42]. Incluyó 31 pacientes, de los cuales 58% recibieron la combinación de venetoclax con HMT y en el resto el venetoclax se combinó con citarabina, inhibidores de IDH1/2 o cladribina. Sólo pacientes tratados en primera línea obtuvieron respuesta, siendo la RC/RCi del 43%. Dentro de los pacientes recaídos/refractarios, 1 paciente tuvo enfermedad estable y otro paciente, reducción del 50% de los blastos. La sobrevida global fue de 4 meses y 2 pacientes pudieron ser trasplantados. La toxicidad hematológica fue significativa, con 83% de infecciones grado >3 y 45% de ellos tuvo un sangrado mayor. Con estos resultados (aparente similar eficacia a lo publicado hasta el momento y toxicidad aumentada) sumado al concepto de que los pacientes con NMP en CB tienen sobreexpresión de MCL-1 y BCL-X (proteínas antiapoptóticas) que confieren resistencia primaria a venetoclax, los autores proponen que deberían investigarse nuevos tratamientos. El navitoclax es un inhibidor de BCL2 y BCL-X que está siendo evaluado en NMP en fase crónica[43], pero podría ser una droga a tener en cuenta en esta instancia también.

Las mutaciones de *IDH1/2* se encuentran en un 2-4% en la fase crónica de las NMP, pero su incidencia aumenta en la CB hasta un 13-30% según distintas series[44]. Las mutaciones de *IDH* generan hipermetilación de histonas, desregulación epigenética y bloqueo en la diferenciación celular. Enasidenib e ivosidenib son inhibidores de *IDH2* e *IDH1* mutados respectivamente y revierten la hipermetilación de histonas y facilitan la diferenciación celular[45]. La actividad demostrada en pacientes con LMA R/R con *IDH1/2* mutados (respuesta global de 40%, RC/RCi 26%, SG en pacientes que respondieron de 19 meses)[46,47,48] llevaron a su aprobación por FDA en pacientes con LMA R/R con mutación de *IDH1/2*. De todas maneras, estos trabajos ofrecen poca información sobre la utilidad de estas drogas en las NMP en CB, por lo que lo ideal sería limitar su uso dentro del ámbito de la investigación clínica. Existen estudios retrospectivos con enasidenib que sugieren su eficacia[49] y motivaron estudios prospectivos que combinan enasidenib o ivosidenib con azacitidina o quimioterapia intensiva en pacientes con LMA en primera línea, incluyendo LMA secundarias a NMP. También se evaluó la combinación de inhibidores

de *IDH1/2* con ruxolitinib en ensayos preclínicos[50], que motivaron el desarrollo de estudios prospectivos (NCT04281498) y con venetoclax (NCT03471260), sin datos publicados al momento.

¿Cuál es el mejor momento para el trasplante?

El trasplante alogénico (TALO) es la única intervención que podría modificar la historia natural de la enfermedad, pero su aplicabilidad es limitada[51]. No hay consenso con respecto al grado de respuesta requerida luego de un tratamiento para proceder al trasplante en estos pacientes. En las series publicadas[52] los pacientes trasplantados habían alcanzado RC/RCi o al menos vuelto a la fase crónica de su NMP original. Como es esperable, aquellos pacientes que responden son los que tienen mejores beneficios. Sin embargo, hay algunos pacientes refractarios que alcanzaron sobrevidas prolongadas luego del TALO[53,54]. Como las respuestas no suelen ser sostenidas con quimioterapia solamente, en aquellos pacientes candidatos a TALO, la idea es llevarlo al trasplante inmediatamente alcanzada una respuesta o una citorreducción significativa, teniendo en cuenta lo dicho al comienzo de este apartado.

También existen limitaciones para establecer el mejor régimen acondicionante, la intensidad del mismo y la fuente de las células progenitoras hematopoyéticas[55] y son temas a discutir con el equipo de trasplante, para poder balancear la eficacia con la morbimortalidad del procedimiento en una enfermedad con un pronóstico devastador.

Conclusiones

Una evaluación adecuada de los pacientes con NMP en CB consiste en incluir datos clínicos, anatomopatológicos, citogenéticos y moleculares, especialmente aquellos de los cuales se disponen drogas que hayan demostrado actividad diferencial sobre ellos.

Identificar estas enfermedades precozmente, sobre todo en aquellos pacientes que uno considere un tratamiento distinto a cuidados paliativos, antes que la enfermedad misma genere un deterioro en el paciente que limite las opciones de tratamiento, es crucial. En pacientes que no van a cuidados paliativos, el tratamiento utilizado más frecuentemente son los HMT. Si el paciente tiene síntomas B asociados, se podrían combinar con ruxolitinib. En caso de tener cariotipo complejo o mutaciones de TP53, se puede utilizar decitabina en un régimen de 10 días. No es claro que la combinación de HMT con Ven sea más eficaz que HMT solo, aclarando que se ha visto actividad en pacientes con mutaciones en *IDH* o *TP53*. Considerar el TALO si el paciente es candidato, ya que es la única opción curativa. Dentro de las drogas en investigación, se destacan los inhibidores de *IDH* para pacientes con NMP en CB con *IDH* mutados.

Hoy en día, las NMP en CB son unas de las enfermedades hematológicas más complejas de tratar. A pesar de esto, el mayor entendimiento sobre la biología de estas enfermedades y el desarrollo de nuevas drogas permite ilusionarse con que el manejo de estas enfermedades pueda mejorar.

Conflictos de interés: El autor declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Spivak JL. Myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med. 2017;377(9):895-896.
2. Rampal R, Al-Shahrour F, Abdel-Wahab O, et al. Integrated genomic analysis illustrates the central role of JAK-STAT pathway activationin myeloproliferative neoplasm pathogenesis. Blood. 2014;123(22):e123-e133.
3. Barbui T. The leukemia controversy in myeloproliferative disorders: is it a natural progression of disease, a secondary sequela of therapy, or a combination of both? Semin Hematol. 2004;41(2 suppl 3):15-17.
4. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. Blood. 2014;124(16):2507-2513, quiz 2615.
5. Mascarenhas J, Heaney ML, Najfeld V, et al. Post-myeloproliferative neoplasm acute myeloid leukemia consortium. Proposed criteria for response assessment in patients treated in clinical trials for myeloproliferative neoplasms in blast phase (MPN-BP): formal recommendations from the post-myeloproliferative neoplasm acute myeloid leukemia consortium. Leuk Res. 2012;36(12):1500-1504.
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classifi cation of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-2405.
7. Nangalia J, Green AR. Myeloproliferative neoplasms: from origins to outcomes. Blood 2017;130(23):2475-2483.
8. Campbell PJ, Baxter EJ, Beer PA, et al. Mutation of JAK2 in the myeloproliferative disorders: timing, clonality studies, cytogenetic associations, and role in leukemic transformation. Blood. 2006;108(10):3548-3555.
9. Theocharides A, Boissinot M, Girodon F, et al. Leukemic blasts in transformed JAK2-V617Fpositive myeloproliferative disorders are frequently negative for the JAK2-V617F mutation. Blood. 2007;110(1):375-379.
10. Huang J, Li CY, Mesa RA, et al. Risk factors for leukemic transformation in patients with primary myelofibrosis. Cancer. 2008;112(12): 2726-2732.
11. Passamonti F, Rumi E, Elena C, et al. Incidence of leukaemia in patients with primary myelofibrosis and RBC-transfusion-dependence. Br J Haematol. 2010;150(6):719-721.
12. Bjorkholm M, Derolf AR, Hultcrantz M, et al. Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms. J Clin Oncol. 2011; 29(17): 2410-2415.
13. Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C, Chomienne C, Rain JD. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. J Clin Oncol. 2011;29(29):3907-3913.
14. Najean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. Blood. 1997;90(9):3370-3377.
15. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, et al; ECLAP Investigators. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. Blood 2005;105(7):2664-2670.
16. Lundberg P, Karow A, Nienhold R, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. Blood. 2014;123(14):2220-2228.
17. Harutyunyan A, Klampfl T, Cazzola M, Kralovics R. p53 lesions in leukemic transformation. N Engl J Med. 2011;364(5): 488-490.
18. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. Leukemia. 2013;27(9):1861-1869.
19. Venton G, Courtier F, Charbonnier A, et al. Impact of gene mutations on treatment response and prognosis of acute myeloid leukemia secondary to myeloproliferative neoplasms. Am J Hematol. 2018;93(3): 330-338.
20. Lasho T, Mudireddy M, Finke C et al. Targeted next-generation sequencing in blast phase myeloproliferative neoplasms. Blood Adv 2018; 2:370-380.
21. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. Blood. 2010;116(15):2857-2858.
22. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary mielofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. J Clin Oncol. 2011; 29(4):392-397.
23. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for transplantationage patients with primary myelofibrosis. J Clin Oncol. 2018;36(4):310-318.
24. Ayalew Tefferi, Paola Guglielmelli, Maura Nicolosi et al. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary mielofibrosis. Leukemia 2018, 32:1631-1642.
25. Tefferi A, Mudireddy M, Mannelli F, et al. Blast phase myeloproliferative neoplasm: Mayo- AGIMM study of 410 patients from two separate cohorts. Leukemia. 2018;32(5): 1200-1210.
26. Tam CS, Nussenzveig RM, Popat U, et al. The natural history and treatment outcome of blast phase BCR-ABL- myeloproliferative neoplasms. Blood. 2008;112(5):1628-1637.
27. Kennedy JA, Atenafu EG, Messner HA, et al. Treatment outcomes following leukemic transformation in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. Blood 2013;121(14):2725-2733.
28. Thepot S, Itzykson R, Seegers V, et al; Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM). Treatment of progression of Philadelphianegative myeloproliferative neoplasms to myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia by azacitidine: a report on 54 cases on the behalf of the Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM). Blood. 2010;116(19):3735-3742.
29. Andriani A, Montanaro M, Voso MT, et al.Azacytidine for the treatment of retrospective analysis from the Gruppo Laziale for the study of Ph-negative MPN. Leuk Res. 2015;39(8): 801-804.
30. Badar T, Kantarjian HM, Ravandi F, et al. Therapeutic benefit of decitabine, a hypomethylating agent, in patients with high-risk primary myelofibrosis and myeloproliferative neoplasm in accelerated or blastic/acute myeloid leukemia phase. Leuk Res. 2015; 39(9):950-956.
31. Mascarenhas J, Navada S,Malone A, Rodriguez A, Najfeld V, Hoffman R. Therapeutic options for patients with myelofibrosis in blast phase. Leuk Res. 2010;34(9):1246-1249.
32. Fenaux P, Mufti G, Hellstrom-Lindberg E et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study.Lancet Oncol 2009;10:223-232.
33. Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. Blood. 2007;109: 52-57.
34. Dombret H, Seymour J, Butrym A et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly

diagnosed AML with >30% blasts. Blood. 2015;126(3):291-299.

35. Blum W, Garzon R, Klisovic RB, et al. Clinical response and miR-29b predictive significance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine. Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107(16):7473-7478.

36. Welch JS, Petti AA, Miller CA, et al. TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. N Engl J Med. 2016;375(21):2023-2036.

37. Eghtedar A, Verstovsek S, Estrov Z, et al. Phase 2 study of the JAK kinase inhibitor ruxolitinib in patients with refractory leukemias, including postmyeloproliferative neoplasm acute myeloid leukemia. Blood 2012;119(20):4614-4618.

38. Rampal R, Ahn J, Abdel-Wahab O, et al. Genomic and functional analysis of leukemic transformation of myeloproliferative neoplasms. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111(50):E5401-E5410.

39. Mascarenhas J, Rampal R, Kosiorek H et al. Phase 2 study of ruxolitinib and decitabine in patients with myeloproliferative neoplasm in accelerated and blast phase. Bl Adv 2020;4:5246-5256.

40. DiNardo C, Jonas D, Pullarkat V et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. NEJM 2020; 383:617-629.

41. Nangat N, Guglielmelli P, Szuber N et al. Venetoclax with azacitidine or decitabine in blast-phase myeloproliferative neoplasm: A multicenter series of 32 consecutive cases. Am J Hematol. 2021;96:781–789.

42. Masarova L, DiNardo C, Bose P et al. Single-center experience with venetoclax combinations in patients with newly diagnosed and relapsed AML evolving from MPNs. Blood Ad 2021;5:2156-2164.

43. Bankar A, Gupta V. Investigational non-JAK inhibitors for chronic phase myelofibrosis. Expert Opin Investig Drugs 2020 May;29(5):461-474.

44. Pardanani A, Lasho TL, Finke CM, Mai M, McClure RF, Tefferi A. IDH1 and IDH2 mutation analysis in chronic- and blast-phase myeloproliferative neoplasms. Leukemia. 2010; 24(6):1146-1151.

45. Medeiros BC, Fathi AT, DiNardo CD, Pollyea DA, Chan SM, Swords R. Isocitrate dehydrogenase mutations in myeloid malignancies.Leukemia. 2017;31(2):272-281.

46. Amatangelo MD, Quek L, Shih A, et al. Enasidenib induces acute myeloid leukemia cell differentiation to promote clinical response. Blood. 2017;130(6):732-741.

47. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. N Engl J Med. 2018;378(25):2386-2398.

48. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Blood. 2017; 130(6):722-731.

49. Patel AA, Cahill K, Charnot-Katsikas A, et al. Clinical outcomes of IDH2-mutated advanced-phase Ph-negative myeloproliferative neoplasms treated with enasidenib. Br J Haematol. 2020;190(1):e48-e51.

50. McKenney AS, Lau AN, Somasundara AVH, et al. JAK2/IDH-mutant-driven myeloproliferative neoplasm is sensitive to combined targeted inhibition. J Clin Invest. 2018;128(2):789-804.

51. Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, Schroeder GS, Knudson RA, Tefferi A. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. Blood. 2005;105(3):973-977.

52. Ciurea SO, de Lima M, Giralt S, et al. Allogeneic stem cell transplantation for mielofibrosis with leukemic transformation. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16(4):555-559.

53. Alchalby H, Zabelina T, Stu¨ big T, et al; Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis with leukemic transformation:a study from the Myeloproliferative Neoplasm Subcommittee of the CMWP of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(2):279-281.

54. Cahu X, Chevallier P, Clavert A, et al. Allo-SCT for Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in blast phase: a study from the Societe Française de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM-TC). Bone Marrow Transplant. 2014;49(6):756-760.

55. Kroger N. Current challenges in stem cell transplantation in myelofibrosis. Curr Hematol Malig Rep. 2015;10(4):344-350.

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.

Utilidad clínica de las mutaciones adicionales en mielofibrosis ¿En qué casos aportan al manejo clínico?

Additional mutations in myelofibrosis: Their impact in clinical management

Caruso, Vanesa

Sector Hematología. Departamento de Medicina Interna. Hospital General de Agudos Parmenio T Piñero. CABA. Argentina.

vanesacaruso@intramed.net

PHI NEGATIVAS

Subcomisión PHI Negativas

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 157-163
Octubre 2021

Palabras claves: mielofibrosis, mutaciones, mieloproliferativo.

Keywords: myelofibrosis, mutations, myeloproliferative.

Introducción

La mielofibrosis (MF) es una neoplasia mieloproliferativa (NMP) bcr-abl negativa, derivada de una célula madre hematopoyética clonal, asociada a fibrosis en la médula ósea y hematopoyesis extramedular. La MF puede clasificarse como MF primaria (MFP) o MF secundaria: post policitemia vera (MF-PPV) o MF post trombocitemia esencial (MF-PET), y las mismas se diferencian de acuerdo a los criterios diagnósticos desarrollados por el *International Working Group for MPN Research and Treatment* (IWG-MRT)[1].

La MFP es el subtipo clínicamente más agresivo entre las NMPs, y se caracteriza por anemia, esplenomegalia progresiva, síntomas constitucionales, mayor riesgo de progresión leucémica, y menor sobrevida global.

El trasplante alogénico de médula ósea (TAMO) es la única opción terapéutica curativa disponible, pero las altas tasas de morbimortalidad limitan la elegibilidad. Hoy en día no se disponen de otros tratamientos modificadores de la enfermedad, limitándose los mismos al tratamiento paliativo de las manifestaciones clínicas.

Fisiopatológicamente, se caracteriza por la activación constitutiva de las vías de proliferación celular ligadas al complejo JAK-STAT (transductor de señales y activador de transcripción) y otros complejos celulares, que conducen a mieloproliferación, expresión de citoquinas proinflamatorias y remodelación de la médula ósea.

Aproximadamente el 90% de los pacientes son portadores de algunas de las mutaciones iniciadoras o "drivers". Las mismas constituyen el evento inicial de activación de la vía de proliferación. Los genes involucrados son el gen que codifica para Janus kinase 2 *(JAK2)* en aproximadamente el 60% de los casos, el gen que codifica para calreticulina *(CALR)* en el 20%, y el gen MPL en el 10%. Usualmente estas mutaciones son mutuamente excluyentes, y en sólo el 10% de los pacientes con MFP no se identifica mutación iniciadora[2]. Las mismas, además de desencadenar los cambios necesarios para el desarrollo de la enfermedad, confieren también distintos fenotipos evolutivos a las NMPs, asociados también a pronóstico[3].

Las nuevas técnicas de secuenciación genética

conocidas como secuenciación de próxima generación (NGS) han detectado, más recientemente, un número considerable de mutaciones "adicionales" o "somáticas", que fueron adquiriendo relevancia pronóstica y terapéutica en pacientes con NMPs, sobre todo en aquellos con MFP.

Estas mutaciones subclonales pueden contribuir a la progresión de la enfermedad y transformación leucémica, y se conocen también como mutaciones cooperadoras. La mayoría de ellas están involucradas en la modificación epigenética de la cromatina, la metilación del ADN, modificación de histonas, en el empalme del ARN y en la traducción de señales intracelulares. Las mutaciones somáticas que ocurren en las NMPs parecen no ocurrir en un orden predeterminado, sino que se presentan en forma aleatoria, pudiendo observarse al diagnóstico o en distintas fases evolutivas de la enfermedad.

Se ha visto en estudios recientes que el tipo de mutaciones, la carga alélica, el orden de adquisición de las mismas y las combinaciones de los distintos eventos genéticos tienen impacto en el fenotipo de la enfermedad[2-4].

Mutaciones adicionales - cooperadoras
Implicancias diagnósticas

Más del 50% de los pacientes con MFP son portadores de alguna mutación adicional. En un trabajo reciente que incluyó más de 2,000 pacientes con NMPs se observó que sólo el 45% de ellos portaba solamente una mutación driver[5]. Un trabajo más pequeño (182 pacientes con MFP) desarrollado en la *Mayo Clinic*, observó que 81% de los pacientes presentaba mutaciones adicionales[6].

Estas mutaciones no son exclusivas de las NMPs, ya que se observan también en otras neoplasias hematológicas, como la leucemia mieloide aguda (LMA) y los síndromes mielodisplásicos (SMD). Su aparición se asocia en forma directa con la edad, incluso en individuos sanos, en el contexto de lo que se llama hematopoyesis clonal de potencial indeterminado, lo que se define como una población celular asociada e una mutación clonal con una frecuencia alélica ≥ 2%, en ausencia de citopenias o un diagnostico definido por la OMS[7].

Los genes afectados por las mutaciones adicionales son: *LNK, CBL, TET2, ASXL1, IDH1, IDH2, EZH2, DNMT3A, SF3B1, TP53, U2AF1 y SRSF2.*

Las características principales de los genes, la frecuencia observada en MFP y las implicancias clínicas conocidas se detallan en la tabla 1[7].

Teniendo en cuenta estos hallazgos, la presencia de una mutación cooperadora puede ser de utilidad en el diagnóstico de una NMP en el grupo de pacientes triple negativos (TN), quienes no presentan ninguna mutación driver. En la última clasificación de NMPs de la OMS, en ausencia de mutaciones drivers, la presencia de alguna de las mutaciones adicionales más frecuentes *(ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1)* se incluye dentro de los criterios diagnósticos para la MFP y la mielofibrosis pre-fibrótica (pre-MFP)[8], si bien, considerando la presencia de las mismas en individuos con otros diagnósticos hematológicos, deben ser interpretadas en el contexto de los demás criterios clínicos y anatomopatológicos.

Mutaciones adicionales - cooperadoras
Implicancias pronósticas

En 2013, Vannuchi describe, a partir de una cohorte de 483 pacientes con MFP estudiada con técnicas de NGS, la relación de ciertas mutaciones adicionales asociadas a mal pronóstico. Las mutaciones en los genes *ASXL1, EZH2 y SRSF2* se asociaron en forma independiente a una sobrevida disminuida, mientras que las mutaciones de los genes *ASXL1, SRSF2, IDH1/2* se correlacionaron con un mayor riesgo de progresión a LA[9]. Se establecen de esta manera 5 mutaciones que constituyen un grupo de "alto riesgo molecular" (ARM).

A su vez, la presencia de ≥ 1 mutación se asoció en forma independiente a menor sobrevida global (SG) y menor sobrevida libre de progresión (SLP). La asociación inversa entre el número de mutaciones y el pronóstico se observó también en un trabajo multicéntrico de 797 pacientes con MFP, encontrándose una media de SG de 2.6 años en pacientes portadores de ≥ 2 mutaciones vs. 7 años para 1 mutación vs. 12.3 años en pacientes sin mutaciones[10].

En el trabajo de Tefferi, el análisis multivariado confirió impacto negativo en SG y SLP a las mutaciones de los genes *ASXL1, SRSF2, CBL, KIT, RUNX1, SH2B3* y *CEBPA*. Las medianas de SG en pacientes con 0, 1-2, y ≥ 3 mutaciones fueron de 8.5, 4 y 0.7 años respectivamente[6].

Unos años después, el mismo grupo identifica también la presencia de mutaciones en el gen *U2AF1* como factor de mal pronóstico[11].

Ante la heterogeneidad en el fenotipo de la MFP, la es-

Tabla 1. Mutaciones adicionales encontradas en pacientes con MFP

	Tipo de mutación	% MFP	% CB	Implicancia pronóstica
Metilación del ADN				
TET2	Pérdida de función del dominio catalítico	20	25	Sin impacto en SG
DNMT3A	Disminución de actividad	5-15	20	Peor pronóstico. Menor SG
IDH 1/2	Desregulación epigenética	3-5	15-25	Peor pronóstico. Menor SG
Modificación de histonas				
ASXL1	Metilación del ADN y represión de transcripción	18-35	20-40	Mayor riesgo de progresión y transformación leucémica
EZH2	Pérdida de función con represión de transcripción	0-9	13-15	Mayor riesgo de progresión y transformación leucémica
Empalme de ARNm				
SF3B1	Pérdida de función	10	4-7	Mayor evolución fibrótica
SRSF2	Pérdida de función	10-20	10-20	Riesgo de transformación leucémica. Menor SG
U2AF1	Pérdida de función	16	6	Mayor riesgo de progresión y menor SG
SRSR2	Pérdida de función	10	5	Sin implicancias
Señalización				
LNK/SH2B3	Pérdida de función en la inhibición de señales	0-6	10	Sin implicancias
CBL	Aumenta la fosforilación del STATS	0-6	4	Menor SG. Resistencia a Inh de Jak-2
NRAS/KRAS	Activación constitutiva de la señalización	3-4	7-15	Menor SG. Resistencia a Inh de Jak-2
Factores de transcripción				
RUNX1	Pérdida de función	3-4	4-13	Sobrevida disminuida en CB
NFE2	Sobreexpresión de proteínas	1-5	11-35	Sin implicancias
TP53	Pérdida de función de inducción de apoptosis	2-3	11-35	Mayor riesgo de progresión y menor SG

tratificación de los pacientes de acuerdo a sistemas de predicción pronóstica facilita la identificación de pacientes que requieren la utilización de estrategias de tratamiento de mayor intensidad (Tabla 2). La identificación de estas mutaciones como modificadores pronósticos de la enfermedad impulsó su uso dentro de los nuevos índices de riesgo.

El IPSS fue el primer índice pronóstico, publicado en 2009, seguido por el IPSS dinámico (DIPSS) en 2010, ambos basados en variables clínicas[12,13]. El DIPSS Plus, publicado en el año 2011, incluye 3 variables adicionales, ya considerando una variable genética (cariotipo desfavorable)[14].

El índice MIPSS70 se desarrolló para pacientes menores de 70 años, con el objetivo de facilitar la toma de decisiones terapéuticas en la población elegible para TAMO. El mismo integra datos clínicos con información molecular y el grado de fibrosis medular (Tabla 2). El MIPSS70 deriva del estudio de 805 pacientes con MFP provenientes de centros italianos y de la *Mayo Clinic*, siendo validado en cohortes externas[15]. Dicho índice incluye como factores adversos la presencia de algunas de las mutaciones consideradas de ARM, y considera la presencia de mutaciones de tipo 1 del gen *CALR* como factor de buen pronóstico. El índice MIPSS 70 Plus (Tabla 2), del cual se publicó la versión 2 en 2018[16,17], incluye el riesgo citogenético (estratificado en riesgo muy alto, no favorable y favorable), incorpora las mutaciones del gen *U2AF1Q157* como una mutación de ARM y ajusta los valores pro-

Tabla 2. Modelos pronósticos en MF

Modelo pronóstico	Grupos de riesgo y relevancia clínica
International Prognostic Scoring System (IPSS): *Estima SG al momento del diagnóstico*	
Edad >65 años (1 punto) Síntomas constitucionales (1 punto) Hemoglobina <10 g/dL (1 punto) GB >25x10⁹/L (1 punto) Blastos≥1% (1 punto)	Bajo riesgo: 0 (SG: 11.3 años) Riesgo Int-1: 1 punto (SG: 7.9 años) Riesgo Int-2: 2 puntos (SG: 4.0 años) Alto riesgo: 3 puntos (SG: 2.3 años)
Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS): *Estima SG en cualquier momento evolutivo de la enfermedad*	
Edad >65 años (1 punto) Síntomas constitucionales (1 punto) Hemoglobina <10 g/dL (2 puntos) GB >25x10⁹/L (1 punto) Blastos≥1% (1 punto)	Bajo riesgo: 0 (SG: no alcanzada) Riesgo Int-1: 1 punto (SG: 14.2 años) Riesgo Int-2: 2 puntos (SG: 4.0 años) Alto riesgo: 3 puntos (SG: 1.5 años)
DIPSS-plus: *Estima SG en cualquier momento evolutivo de la enfermedad*	
DIPSS índice (DIPPS bajo = 0, DIPPS int-1 = 1, DIPPS int-2 = 2, DIPPS Alto = 3) Requerimiento transfusional (1 punto) Plaquetas < 100x109/L (1 punto) Cariotipo desfavorable (1 punto)	Bajo riesgo: 0 (SG: 15.4 años) Riesgo Int-1: 1 punto (SG: 6.5 años) Riesgo Int-2: 2 puntos (SG: 2.9 años) Alto riesgo: 3 puntos (SG: 1.3 años)
MIPSS70: *Para seleccionar pacientes < 70 años candidatos a TAMO*	
Una mutación de ARM (1 punto) 2 mutaciones de ARM (2 puntos) Ausencia de mutación CALR tipo 1 (1 punto) Hb <10 g/L (1 punto) GB >25x10⁹/L (2 puntos) Plaquetas < 100x10⁹/L (2 puntos) Blastos ≥2% (1 punto) Síntomas constitucionales (1 punto) Fibrosis medular ≥ grado 2 (1 punto)	Bajo riesgo: 0-1 punto (SG: 27.7 años) Riesgo Intermedio: 2-4 puntos (SG: 7.1 años) Alto riesgo: 5 puntos (SG: 2.3 años)
MIPSS70+ version 2.0: *Incorpora niveles de riesgo CTG, mutaciones del gen U2AF1Q157, y nuevos niveles de corte para la Hb*	
Cariotipo de muy alto riesgo (4 puntos) Cariotipo desfavorable (3 puntos) 2 mutaciones de ARM (3 puntos) Una mutación de ARM (2 puntos) Ausencia de mutación CALR tipo 1 (2 puntos) Anemia severa (2 puntos) Anemia moderada(1 punto) Blastos ≥2% (1 punto) Síntomas constitucionales (2 puntos)	Muy bajo riesgo: 0 puntos (SG: no alcanzada) Bajo riesgo: 1-2 puntos (SG: 16.4 años) Riesgo Intermedio: 3-4 puntos (SG: 7.7 años) Alto riesgo: 5-8 puntos (SG: 4.1 años) Muy alto riesgo: 9 puntos (SG: 1.8 años)
GIPSS: *Predice pronóstico en ausencia de signos clínicos de enfermedad progresiva*	
Cariotipo de muy alto riesgo (2 puntos) Cariotipo desfavorable (1 punto) Ausencia de mutación CALR tipo 1 (1 punto) Mutación SRSF2 (1 punto) Mutación U2Af1Q157 (1 punto)	Bajo riesgo: 0 (SG: 26.4 años) Riesgo Int-1: 1 punto (SG: 8 años) Riesgo Int-2: 2 puntos (SG: 4.2 años) Alto riesgo: 3 puntos (SG: 2 años)

MYSEC-PM: *Predice pronóstico en MF secundaria a PV y TE*	
Hb < 11 g/L (1 punto) Blastos ≥3% (1 punto) Plaquetas < 150x109/L (1 punto) Síntomas constitucionales (2 puntos) Edad al diagnóstico (0.15 puntos por año) Ausencia de mutación CALR tipo 1 (2 puntos)	Bajo riesgo: 0 (SG: no alcanzada) Riesgo Int-1: 1-4 puntos (SG: 9.3 años) Riesgo Int-2: 4-6 puntos (SG: 4.4 años) Alto riesgo: >6 puntos (SG: 2 años)
MTSS: *Predice pronóstico post TAMO utilizando variables pre-TAMO*	
Plaquetas < 150x10⁹/L (1 punto) GB >25x10⁹/L (1 punto) Karnofsky < 90% (1 punto) Edad ≥ 57 años (1 punto) Donante con disparidad HLA (2 puntos) Ausencia de mutación CALR tipo 1 (2 puntos) Ausencia de mutación CALR tipo 1 (1 punto)	Bajo riesgo: 0-2 puntos (SG a 5 años: 83%) Riesgo Intermedio: 3-4 puntos (SG a 5 años: 64%) Alto riesgo: 5 puntos (SG a 5 años: 37%) Muy alto riesgo: 6-9 puntos (SG a 5 años: 22%)

Mutaciones de ARM: ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1, IDH2
Cariotipo de muy alto riesgo: -7, inv(3), i(17q), 12p-, 11q-, trisomías autosómicas excluyendo +8 o +9
Cariotipo favorable: cariotipo normal, 20q2, 13q2, +9, translocación o duplicación del cromosoma 1, -Y
Cariotipo desfavorable: alteraciones no incluidas en cariotipo favorable ni de muy alto riesgo

nósticos de Hb de acuerdo a grado de anemia y sexo (define anemia severa como Hb < 8 g/dL en mujeres y < 9 g/dL en hombres, y anemia moderada como Hb de 8 a 9.9 g/dL en mujeres y 9 a 10.9 g/dL en hombres).

El GIPSS *(Genetically Inspired Prognostic Scoring System)* es un modelo pronóstico basado solamente en las mutaciones moleculares y el cariotipo en pacientes con MFP. Considera la relevancia pronóstica de las mutaciones drivers y el tipo y cantidad de mutaciones adicionales. En 641 pacientes estudiados, el análisis multivariado identificó como predictores independientes de pobre sobrevida: cariotipo de muy alto riesgo, cariotipo desfavorable, ausencia de mutación CALR de tipo 1, presencia de mutaciones *ASXL1, SRSF2* o *U2AF1Q157*, definiendo 4 categorías de riesgo (Tabla 2)[18]. Este modelo puede predecir pronóstico en fases tempranas de la enfermedad, aún sin signos clínicos de enfermedad progresiva. Con validaciones en cohortes externas, los autores del GIPSS han demostrado la no-inferioridad del mismo para predecir pronóstico al compararlo con el DIPSS y el MIPSS70Plus.

En las MF secundarias, los índices de riesgo diseñados para MFP no predicen de la misma manera, y el valor de las mutaciones adicionales como factor pronóstico no está determinado aún. El índice MYSEC *(Myelofibrosis Secondary to PV and ET-Prognostic Model)* incluye variables clínicas y la presencia de mutaciones del gen CALR como único factor de riesgo molecular favorable (Tabla 2)[19].

Mutaciones adicionales - cooperadoras
Implicancias terapéuticas

Trasplante alogénico de médula ósea

La principal utilidad actual de las informaciones pronósticas en MF es determinar qué pacientes son los que se beneficiarían de un TAMO. Como una regla general, las guías de sociedades nacionales e internacionales recomiendan esta estrategia terapéutica en pacientes elegibles, que presenten una sobrevida estimada menor a 5 años. Generalmente esto se corresponde a enfermedades con IPSS de grado intermedio 2 o alto riesgo.

Estudios recientes han demostrado el impacto de las alteraciones moleculares en el resultado de pacientes tratados con TAMO. En un trabajo publicado por Kroger, en el cual evaluaron 169 pacientes, la presencia de mutaciones en el gen *CALR* fue un factor independiente de mayor SG y SLP, mientras que la presencia de mutaciones de los genes *ASXL1* e *IDH2* fueron factores de riesgo negativos[20].

Con respecto a los índices pronósticos, el MIPSS-70Plus fue capaz de predecir SG luego de TAMO usando condicionamiento de intensidad reducida en un estudio retrospectivo de 110 pacientes con MF[21].

El índice de riesgo para trasplante en MF (MTSS) se

desarrolló para predecir pronóstico post trasplante en pacientes con MF primaria o secundaria, usando variables pre-trasplante (Tabla 2)[22]. Estudios de índices de concordancia entre modelos pronósticos para MF indican al MTSS como el más fidedigno para discriminar categorías pronósticas en pacientes sometidos a TAMO, tanto en pacientes con MFP y en MF secundarias[9].

Inhibidores del Jak-2

Actualmente, la información molecular en pacientes con MF no contribuye a la elección de estrategias terapéuticas. Sin embargo, hay datos que demuestran que la presencia de ciertas mutaciones puede influir la respuesta a los inhibidores del Jak-2. Estudios de NGS en 95 pacientes enrolados en los estudios de fase 1/2 de ruxolitinib, demostraron que pacientes con ≥ 1 mutación en los genes *ASXL1, EZH2, IDH1* o *IDH2*, y aquéllos con ≥ 3 mutaciones en cualquier gen, tenían mayor probabilidad de ser refractarios al tratamiento y presentaron una SG significativamente menor[23].

En un estudio con 86 pacientes tratados con ruxolitinib, se evaluó la ocurrencia de mutaciones adicionales al diagnóstico y durante la evolución de la enfermedad. De 56 pacientes con datos disponibles durante el seguimiento, 22 (35%) presentó evolución clonal (con adquisición de mutaciones en el gen ASXL1 en el 61% de los casos). La SG de los pacientes con evolución clonal fue significativamente menor (6 meses) en comparación con el grupo que no presentó nuevas mutaciones (16 meses)[24].

En un trabajo publicado por el grupo italiano de Guglielmelli[25], evaluaron el perfil de mutaciones adicionales en 71 pacientes con MF tratados con ruxolitinib (N: 46) o HU (N: 25). En los pacientes que recibieron ruxolitinib, el tipo de mutación driver y el perfil de mutaciones de ARM al inicio del tratamiento, no impactó en la respuesta inicial al mismo, pero la presencia de perfil de ARM y mutaciones del gen *ASXL1* se asociaron a pérdida de respuesta esplénica a los 3 años.

Nuevas moléculas

El conocimiento de las alteraciones moleculares adicionales trae consigo la expectativa del desarrollo de nuevas terapias dianas en esta enfermedad con desafíos terapéuticos por cumplir.

Las mutaciones en los genes *IDH1/2* y en el gen *TP53* no son comunes en fase crónica de las NMPs, y su frecuencia aumenta en fase acelerada/crisis blástica.[26] Dado los buenos resultados obtenidos con enasidenib e ivosidenib en pacientes con R/R LMA con mutaciones del gen *IDH*, estos hallazgos pueden traducirse en nuevos escenarios terapéuticos[27, 28].

Por otro lado, el imetelstat, un oligonucleótido conjugado, que funciona como inhibidor de las telomerasas, ha sido evaluado en pacientes con MFP, observándose respuestas en un 30% de pacientes. Los resultados positivos se correlacionaron con la presencia de mutaciones en los genes *JAK2, SF3B1* y *U2AF1*, mientras que la posesión de mutaciones en el gen *ASXL1* se asoció a falta de respuesta[29].

Enfermedad mínima residual

La presencia de marcadores clonales posibilita el monitoreo de la enfermedad mínima residual (EMR), sobre todo en pacientes sometidos a TAMO. Se ha observado que la desaparición de las mutaciones drivers, alcanzando EMR negativa, se asocia a menor riesgo de recaída a 5 años, que los pacientes que no alcanzan dicho objetivo (62% vs. 10%, $p < 0.001$)[30]. La detección de EMR puede condicionar el uso de medidas terapéuticas post TAMO para prevenir la recaída. En este caso, las mutaciones adicionales, evaluadas con técnicas de NGS, pueden llegar a ser útiles en el monitoreo de EMR en pacientes TN, o como una herramienta complementaria a la detección de las mutaciones drivers.

Conclusiones

Los nuevos hallazgos en el campo de la biología molecular en la MF abre nuevos horizontes para facilitar el diagnóstico, la estratificación pronóstica, la toma de decisiones terapéuticas y el monitoreo de esta enfermedad. Hoy en día las recomendaciones con respecto a tamizaje molecular en NMPs incluyen mutaciones drivers y adicionales[31], las últimas especialmente útiles en el proceso diagnóstico de pacientes sin mutaciones iniciadoras. El panel de mutaciones de ARM también es una herramienta pronóstica adicional para la toma de decisiones terapéuticas, sobre todo en pacientes elegibles para TAMO, con riesgos clínicos intermedios.

En la medida en que estas técnicas aumentan su disponibilidad en la práctica clínica, surgen nuevas preguntas, como cuál es el momento indicado o la frecuencia recomendada para el monitoreo de los eventos genéticos. Posiblemente, en un futuro cercano, se desarrollen modelos de predicción y al-

goritmos de manejo terapéutico individualizados, de acuerdo a estos nuevos hallazgos moleculares y nuevos tratamientos disponibles.

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

Bibliografía

1. Mesa RA, Verstovsek S, Cervantes F y col. Primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP): consensus on terminology by the international working group for myelofibrosis research and treatment. Leuk Res. 2007;31(6):737-740.
2. Rumi E, Trotti C, Vanni D y col. The genetic basis of primary myelofibrosis and its clinical relevance. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21: 8885-8899.
3. Verstovsek S, Bose P. Mutational profiling in myelofibrosis: implications for management. Int J of Hematology. 2020; 111: 192-199
4. Nangalia J, Nice FL, Wedge DC y col. DNMT3A mutations occur early or late in patients with myeloproliferative neoplasms and mutation order influences phenotype. Haematologica. 2015;100:e438-42.
5. Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ y col. Classifcation and personalized prognosis in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med. 2018;379:1416-30
6. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM y col. Targeted deep sequencing in primary myelofibrosis. Blood Adv. 2016;1:105-11
7. Lococco G, Guglielmelli P, Vannucchi A. Impact of mutational profile on the management of myeloproliferative neoplasmas: a short review of the emerging data. OncoTargets and Therapy 2020:13 12367-12382
8.]Arber, D.A, Orazi, A, Hasserjian, R y col. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016; 127: 2391-2405
9. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P y col. Mutations and prognosis in primary myelofbrosis. Leukemia. 2013;27:1861-9
10. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G y col. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients. Leukemia. 2014;28:1804-10
11. Tefferi A, Finke CM, Lasho TL y col. U2AF1 mutation types in primary myelofibrosis: phenotypic and prognostic distinctions. Leukemia. 2018;32:2274-2279
12. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A y col. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood. 2009;113:2895-901.
13. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM y col. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). Blood. 2010;115:1703-8.
14. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R y col. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. J Clin Oncol. 2011;29:392-7
15. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G y col. MIPSS70: mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. J Clin Oncol. 2017;36:310.
16. Tefferi A, Nicolosi M, Mudireddy M y col. Revised cytogenetic risk stratification in primary myelofibrosis: Analysis based on 1002 informative patients. Leukemia. 2018; 32: 1189-1199
17. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho T y col. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. J. Clin. Oncol. 2018; 36: 1769-1770
18. Tefferi A, Guglielmelli P, Nicolosi M y col. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. Leukemia. 2018;32:1631-1635
19. Passamonti F, Giorgino T, Mora B y col. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. Leukemia. 2017;31(12):2726-2731
20. Kröger N, Panagiota V, Badbaran A y col. Impact of Molecular Genetics on Outcome in Myelofibrosis Patients after Allogeneic Stem Cell Transplantation. Biol. Blood Marrow Transplant. 2017; 23:1095-1101
21. Ali H, Aldoss I, Yang D y col. MIPSS70 + v2.0 predicts long-term survival in myelofibrosis after allogeneic HCT with the Flu/Mel conditioning regimen. Blood Adv. 2019;3:83-95
22. Gagelmann N, Ditschkowski M, Bogdanov R y col. Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. Blood. 2019;133:2233-42
23. Patel KP, Newberry KJ, Luthra R y col. Correlation of mutation profile and response in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib. Blood. 2015;126:790-7.
24. Newberry KJ, Patel K, Masarova L y col. Clonal evolution and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. Blood. 2017;130:1125-31
25. Pacilli A, Rotunno G, Mannarelli C. Mutation landscape in patients with myelofibrosis receiving ruxolitinib or hydroxyurea. Blood Cancer Journal. 2018; 8:122-127
26. Green A, Beer P. Somatic mutations of IDH1 and IDH2 in the leukemic transformation of myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med. 2010;362:369-70
27. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA y col. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Blood. 2017;130:722-31.
28. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S y col. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. N Engl J Med. 2018;378:2386-98
29. Tefferi A, Lasho TL, Begna KH y col. A pilot study of the telomerase inhibitor imetelstat for myelofibrosis. N Engl J Med. 2015;373(10):908-919
30. Wolschke C, Badbaran A, Zabelina T y col. Impact of molecular residual disease post allografting in myelofibrosis patients. Bone Marrow Transplant. 2017; 52: 1526-1529
31. Guglielmelli P, Pietra D, Pane F y col. Recommendations for molecular testing in classical Ph1-neg myeloproliferative disorders-A consensus project of the Italian Society of Hematology. Leuk. Res. 2017; 58: 63-72.

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.

"El nicho hemopoyético, el campo de batalla…"

"Hematopoyetic niche, the battlefield…."

Castro Ríos, Miguel A

Centro de Hematología Clínica de San Isidro

miguelcasrorios@gmail.com

CONFERENCIA NACIONAL DR. ALFREDO PAVLOVSKY

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 164-172
Octubre 2021

Palabras claves: nicho osteoblástico, nicho hematopoyético, nicho mieloproliferativo, regulación neural de la hematopoyesis.

Keywords: osteoblastic niche, hemopoietic niche, myeloproliferative niche, hematopoiesis neural regulation.

Resumen

El hueso es considerado actualmente un órgano endócrino regulado por el cerebro y el sistema nervioso simpático y presenta una red de vascularización muy amplia, con diferentes tipos de endotelio encargados de dirigir la hematopoyesis, la osteogénesis, su remodelación y acoplamiento de la angiogénesis, conformando tres compartimentos endócrinos: nicho endosteal u osteoblástico, el nicho vascular/estromal y el nicho hematopoyético, que están mutuamente coordinados para mantener la homeostasis. Esta red vascular forma un complejo neuroreticular que se comporta como un sincitio, libera factores angiócrinos en forma endocrina y paracrina, esenciales para el mantenimiento, proliferación y diferenciación de dos tipos de precursores: la célula madre mesenquimática y la célula madre hematopoyética cuya proliferación está regulada por la hipoxia y el HIF-1 alfa. En el nicho osteoblástico la estrecha relación entre el osteoblasto y osteoclasto regulan la remodelación ósea a través de la osteoprotegerina, que modula la unión del RANKl al RANK, interviniendo otras vías de señalización como Wnt/b-catenina, Jagged1/Notch1 y la vía *Hedgehog* que coordinan la homeostasis ósea protegiendo la quiescencia de la CMH.En el nicho hemopoyético es donde se produce la proliferación y diferenciación de las CMH, rodeadas por células estromales mesenquimáticas (CAR, LepR, Nes+ y NG2) inervadas por neuronas simpatéticas, responsables del acoplamiento electromecánico ajustados por la luz y la oscuridad. Cuando se produce la proliferación clonal de la CMH, el microambiente se transforma en inflamatorio con un daño multifactorial que compromete varios tipos de células, con desregulación y disfunción de mediadores bioquímicos produciendo el desacople de los nichos endosteales y vasculares induciendo la neoangiogénesis, hiperplasia megacariocítica y mielofibrosis extensa, seguida de osteosclerosis, principalmente en la mielofibrosis primaria. Se liberan múltiples citoquinas que producen una reacción estromal transformando las células estromales en células secretoras con producción de fibroblastos y miofibroblastos. Se activa el megacariocito, con déficit de GATA1 y libera TGF-β, que acelera la proliferación neoplásica

y diferenciación a monocitos e induce hiperplasia megacariocítica Las alteraciones del microambiente producen la lesión de las fibras simpatéticas y de la célula de Schwan no mielínica. La mutación clonal del monocito da origen a un osteoclasto alterado morfológica y funcionalmente que se transforma en fibrocito con aumento de los precursores de OC. En este desorden, los osteoblastos están inducidos a proliferar y diferenciarse con impedimento profundo de la osteoclastogénesis por acción de la osteoprotegerina, RANKL y la expresión de los macrófagos-factor estimulante de colonias (M-CSF) responsables principales de la osteosclerosis.

Abstract

Bone is currently considered an endocrine organ that is regulated by the brain and the sympathetic nervous system and presents a very wide vascularization network with different types of endotheliums responsibles of the hematopoiesis, osteogenesis and remodelation, with angiogenesis coupling, conforming three endocrine compartments: the endosteal or osteoblastic niche, the vascular/stromal and the hematopoietic niche, mutually coordinated to maintain the homeostasis. This vascular network secrete angiocrine factors, essentials for the maintenance, proliferation and differentiation of hematopoietic stem and progenitor cells, conforming a neuroreticula complex that behaves like a syncytium where predominate the mesenchymal and hematopoietic stem cells , regulated by hypoxia and HIF-1 alfa. In the osteoblastic niche the osteoblast and osteoclast maintain bone remodelation with the ostroprotegerin , modulating RANKL and RANK union, coordinated with other signaling routes like Wnt/b-catenina, Jagged/Notch1 and Hedgehog that protect the HSC quiescence and bone homeostasis. In the hematopoietic niche the proliferation and diferentiation of the HSC is done, rounded by stromal mesenquimal cells (CAR, LepR, Nes+ and NG2) innervated by sympathetic neurons, electromecanic couple responsibles, regulated by the light and dark, with the secretion of cathecolamins and melatonin altering the vascular permeability. With the HSC clonal proliferation, the inflammatory microenvironment change, with multifactorial damage and biochemistry dysfunction inducing neoangiogenesis and myelofibrosis followed by osteosclerosis. The cytokine effects produce stromal reaction and megakaryocytic activation with TGF-β production. Stromal cells transforms in secreting cells with fibroblast and myofibroblasts production, neoplastic acceleration, megakaryocytic hyperplasia and monocyte differentiation. The monocyte originates the osteoclast but the clonal mutation transforms it morphological and functionally in low nucleated osteoclast and fibrocyte. In the microenvironment the sympathetic fibers and the Schwan cell are damaged, the osteoblasts are induced to proliferate and differentiate, but the osteoclastogenesis is deeply reduced by the osteoprotegerin effect, the RANKL and megakaryocyte-CSF responsibles of osteosclerosis.

El hueso - órgano endócrino

El hueso ha sido siempre considerado como un soporte corporal y protector del sistema nervioso central, del sistema nervioso periférico y de la médula ósea (MO), constituyendo un reservorio de depósito mineral, una factoría de matriz osteoide y blanco de hormonas como los esteroides sexuales, parathormona y calcitonina[1].

Este concepto ha evolucionado rápidamente de su rol esencial primitivo al de un órgano endócrino dinámico regulado por el cerebro y el sistema nervioso simpático, produciendo hormonas que responden a influencias ambientales del metabolismo y a los requerimientos de energía[1].

Dos son sus hormonas principales (denominadas "osteoquinas"):

a) el **factor de crecimiento fibroblástico 23 (FCF23)** que interviene en la regulación renal e intestinal de la absorción y excreción de fósforo, controlando el metabolismo del fosfato inorgánico.

b) la **osteocalcina**, que aumenta la liberación de insulina y su consumo, modulando la actividad neural a través del tono parasimpático[2A].

Red sinusoidal con diferentes endotelios

Vasos transcorticales

Este órgano (el hueso) está conformado por una red sinusoidal microvascular que juega un rol esencial en el desarrollo tisular y funcionamiento orgánico, vía su capacidad de transportar nutrientes y oxígeno a los tejidos, red que interacciona con células locales para mantener su función y homeostasis[2B,2C].

Las células endoteliales (CEND) de esta red microvascular aseguran este objetivo a través de la secreción de una variedad de factores angiócrinos, citoquinas (CK), quemoquinas (QK) y factores de crecimiento

(FC) paracrinos y endocrinos, cuyas señales son cruciales para el mantenimiento, diferenciación y función de las células madres hematopoyéticas y progenitoras (CMH y P).

Recientemente se ha descubierto que el hueso es atravesado por un sistema de vasos transcorticales, que atraviesan los estrechos canales óseos corticales de Harvard y Volkmann en forma perpendicular, encargados de comunicar la matriz ósea con la circulación periférica, orientando a las CMH e inmunes a migrar desde la MO, conectados con una compleja red de vasos inmersos en la matriz extracelular (MEC) que se caracterizan por presentar tres tipos de endotelio (END) heterogéneos en sus propiedades funcionales, con diferente morfología, especialización e identidad molecular, formando nichos con características propias[3]:

1) END Tipo H: ubicados en la metáfisis, característico del nicho osteoblástico (NOB), área bien oxigenada, con circulación arterial, selectivamente rodeada por osteoprogenitores, con aumento de OB Osterix +, que expresan RUNX2+, colágeno 1α, PDGFR β y células perivasculares, como el pericito, que expresa el antígeno neuronoglial 2 (NG2) que estabiliza la forma tubular y protege la permeabilidad del END. En esta zona se liberan factores angiócrinos en zonas metabólicamente activas y regenerativas donde el factor de transcripción HIF-1α y la señal NOTCH responden a las demandas metabólicas conectando la angiogénesis con la osteogénesis, con disolución constante de la matriz calcificada, generando canales transitorios en el hueso cortical haciendo posible el intercambio sanguíneo[4].

2) END Tipo L: situado en las regiones perisinusoidales profundas de la diáfisis, en áreas relativamente hipóxicas con sinusoides altamente fenestrados y discontinuos, con alta ramificación, donde predominan las CMH y P, con células que expresan PDGFR-alfa, células estromales (CEST) LepR+ y otras ricas en reticulina (CAR+) que liberan la QK CXCL12, secretando señales moleculares combinatorias como el SCF, KITL, angiopoyetina 1 (Ang1) y VEGFR3, formando micronichos perivasculares regulando la hematopoyesis. Estas CEST quiescentes CXCL12 localizadas en el espacio perisinusoidal pueden transformarse en precursores osteoblásticos mediado por la señalización Wnt durante la regeneración ósea y se ha descubierto una nueva línea de adipocitos, *Marrow Adipogenic Lineal Precursors* (MALPs) que juegan un rol crítico en el mantenimiento de la vasculatura medular y suprimen la formación ósea.

3) END Tipo E: que se observa en las etapas tempranas del desarrollo embrionario y postnatales tempranas.

Estos END participan en múltiples procesos fisiológicos: barrera vaso/tejido, filtración, tono vasomotor, tráfico nutriente en forma endocrina y paracrina, y control de la respuesta inmune, pero el fenotipo varía en sus funciones incluso dentro del mismo nicho y aun en CEND vecinas, cuyo resultado es la formación de nichos complejos y heterogéneos con distintos tipos de vasos y células perivasculares que residen en un microambiente (MA) local especializado que envía señales cruciales para la sobrevida, el mantenimiento, la proliferación y diferenciación de la CMHyP a través de factores solubles, ligandos de superficie celular e interacción célula/célula.

Perfusión intraósea y factor inducible por hipoxia (HIF-1α)

Esta divergencia en la perfusión local intraósea resulta de la creación de compartimentos con un perfil de oxigenación único y diferente estado metabólico, protegiendo a la CMH de especies reactivas (ROS) y la demanda altamente metabólica del OB origina hipoxia que aumenta la expresión del factor 1α inducible por hipoxia (HIF-1α) y promueve la formación de vasos, regulando la condrogénesis, la osteogénesis y la angiogénesis.

HIF-1α es una de las unidades de heterodímeros HIF, esencial para la vascularización fisiológica a través del VEGF, así como para la formación y regeneración ósea, sosteniendo el acoplamiento de angiogénesis y osteogénesis bajo hipoxia.

Con la vejez se reducen las CEND tipo H, disminuye la formación de HIF-1α con pérdida de masa ósea.

Compartimentos endócrinos y regulación jerárquica de la celularidad

Los nichos conforman 3 compartimentos endócrinos: el nicho osteoblástico, el nicho vascular/estromal y el nicho hematopoyético, funcional y estrechamente interconectados por el sistema sinusoidal e inmersos en la matriz extracelular (MEC), dependientes el uno del otro y encargados del acoplamiento de la osteogénesis/angiogénesis/ remodelación ósea y de la regulación de la hematopoyesis a través de

un complejo neurorreticular que se comporta como un sincitio, donde predominan dos tipos de precursores: la CMH que da origen a la serie mieloide y linfoidea y la célula madre mesenquimática (CMM) que forma la línea estromal: osteocito (OCI), osteoblasto (OB), fibroblasto (FB), condrocito (COND) y el adipocito (ADIP), áreas donde la hemopoyesis y el recambio óseo están funcionalmente interconectados.

La CMH está en el tope del sistema jerárquico y da origen a un aumento restringido de progenitores produciendo 1 trillón de células maduras por día que son continuamente reemplazadas. La homeostasis del tejido óseo está controlada por la cooperación de la CMH y la CMM, comprometidas en la diferenciación a OB y OC, donde el recambio óseo y la hematopoyesis tienen una interconexión morfológica y funcional, y la alteración de uno de los nichos afecta al otro.

El OB activado regula la quiescencia de la CMH a través de la secreción de angiopoyetina-1 (Ang-1) y osteopontina, al mismo tiempo los OC liberan calcio durante la reabsorción para contribuir a la localización de la CMH en la MO. Se ha observado que CEST progenitoras subendoteliales (OB CD146+) son componentes críticos del nicho endosteal y contribuyen a la organización y estructura de las paredes sinusoidales, expresando reguladores de CMH como CXCL12 y Ang-1.

La CD146 es conocida como la molécula de adhesión celular de melanoma (MCAM) y localizada en el endotelio regula la angiogénesis, la permeabilidad vascular y la transmigración leucocitaria.

Nicho osteoblástico (NOBT)

El compartimento osteoblástico y vascular está conformado por un grupo heterogéneo de células hematopoyéticas, FB, OB, OC, ADIP, CMM, CEND vasculares sinusoidales caderinas positiva. En este MA complejo, la MEC provee el soporte funcional y mecánico, donde el mecanismo fisiológico de proliferación y diferenciación de la CMH es estrictamente dependiente de la comunicación homeostática con los otros compartimentos y sostienen la multipotencialidad y autorrenovación de las CMHyP a través de interacciones recíprocas con los OC que intervienen en la reabsorción ósea.

El OB se comporta como una célula quiescente recubriendo el hueso, donde una subpoblación en forma de huso que expresa N-caderina localizada en el área trabecular resguarda la quiescencia a largo plazo de la CMH, formando la MEC y el resto se diferencia a osteocito.

El osteoclasto (OC) que proviene de la diferenciación del monocito/macrófago, a OC mononuclear que luego se fusiona en OC multinucleados, es responsable de realizar la remodelación mediante la osteoclastogénesis **(OCGN.)**

Acoplamiento osteo/angiogénico (Eje RANKL/OPG- Wnt/β-catenina)

La vía de señalización canónica WNT/β-catenina juega un rol importante en el desarrollo del esqueleto y es importante para la formación de la masa ósea. Esta vía también regula la diferenciación de la CMM a OB, controlando la formación ósea, aumentando la proliferación e inhibiendo la apoptosis OB, pero también es capaz de regular negativamente al adipocito, condrocito y la diferenciación OC, procesos donde también actúan diferentes cascadas Jagged1/Notch1, TGF-b, *Hedgehog* (SHH) inducidas por CK[3].

La osteogénesis y la remodelación de los canales transcorticales a través de la reabsorción ósea es continua, donde la unión del RANKL con el RANK, modulado por la osteprotegerina **(OPG)** miembro de la familia TNFr, sintetizada por el OB, regulan el equilibrio de formación/reabsorción ósea inhibiendo directamente la OCGN e indirectamente al receptor activador de OPG del NF-kB ligando (RANKL).

OPG es un inhibidor de la reabsorción ósea y protege la unión ósea al RANKL, impidiendo su interacción con su receptor RANK. El aumento de la expresión de RANKL en CEST está usualmente asociado con la estimulación de OCGN y liberación de los OCP.

La señalización Jagged1/Notch1 directamente inhibe la OCGN e indirectamente afecta el activador del receptor de OPG de la expresión del NF-kB ligando RANKL en CEST[3].

La OCGN también está controlada por los macrófagos-CSF (MAC-CSF) receptores de membrana para el activador del receptor ligando NF-kB RANKL.

MAC-CSF y RANKL tiene un rol central en la sobrevida y proliferación de precursores de OC y en esa área las células T activadas expresan RANKL, factor de diferenciación de OC, que confirma la estrecha relación entre la inmunidad y el nicho OB,

demostrando que RANKL, proteína homotrimérica unida la membrana del OB representa una conexión funcional entre la remodelación ósea y hematopoyesis y su estimulación afecta la movilización de CMH y toda la actividad hematopoyética, a través de la OCGN[10,11].

Nicho hematopoyético
Célula madre hematopoyética
El nicho hematopoyético es el encargado del desarrollo, proliferación, maduración y liberación de las CMHP, rodeado por un microambiente complejo y heterogéneo de células estromales mesenquimáticas (CESTM) que regulan la autorrenovación, a través de CK, QK, moléculas de adhesión (MAD) y FC. Allí los megacariocitos (MK) en estrecho contacto con la CMH, son reguladores directos de su quiescencia, mediado por la QK CXCL4 y TGF-β[12], donde también el monocito y los macrófagos regulan la actividad del nicho MO y el mantenimiento de la CMH. Las CMH están en estrecha proximidad con las células perivasculares adyacentes a los sinusoides de MO, relacionado a la producción de la QK CXCL12/SDF1 *(C-X-C motif quemokine ligand)* por las células perivasculares.

Células estromales mesenquimáticas
Las CESTM son esenciales para el desarrollo del tejido hematopoyético (CMH y P) y existen 4 poblaciones principales inervadas por neuronas simpatéticas, responsables del acoplamiento electromecánico[13-15]:
a) CEST CAR (CAR CELS) *(reticular abundant)*, reticulares ricas en CXCL12,
b) CEST con receptor NESTINA + (CNES+),
c) CEST con receptor LEPTINA + (CLepr+),
d) CEST con receptor NG2 ubicadas en áreas de END tipo H.

Regulación hematopoyética - catecolaminas y melatonina
Estas neuronas simpatéticas regulan la hematopoyesis a través de la luz y la oscuridad.
La luz induce la liberación de TNF y NE, con aumento de las especies reactivas (ROS) activando el programa metabólico de desarrollo, diferenciación, migración y liberación, e induciendo la permeabilidad vascular para reponer en la circulación nuevas células maduras.
La oscuridad a través de la melatonina reprograma metabólicamente la autorrenovación y reparación de la CMH, con la activación de fibras adrenérgicas de tipo B3, sobre las CEST, disminuyendo el contenido nuclear del factor de transcripción Sp1, infrarregulando CXCL12 que interactúa con el receptor CXCR4 localizado en CMH y leucocitos reteniéndolas, aumentando el anidamiento en MO, disminuyendo la permeabilidad vascular y los niveles de ROS conservando el potencial de progenitores de corto y largo plazo[16-18].

Proliferación clonal y neoplasia mieloproliferativa
Estos nichos son altamente sensibles al estrés, como la edad y la inflamación que perturban la coordinación de estos compartimentos alterando profundamente a las células encargadas de la hematopoyesis, de la angiogénesis y la formación ósea, con modificaciones del MAMO y proliferación clonal de la CMH[19]. Estas interacciones defectuosas entre los nichos endosteales y vasculares, con desregulación y disfunción de mediadores bioquímicos y alteración de la MEC, llevan a la neoangiogénesis, hiperplasia megacariocítica y MF extensa, seguida por osteoesclerosis (OSCS) y daño óseo que son las consecuencias más relevantes de la mielofibrosis primaria (MFP)[21].
Aunque los mecanismos de base observados en MF todavía están poco claros, el compromiso de CK, FC y CEST residentes en el MAMO son las que están comprometidas en este proceso, y esta compleja red de señales alteradas contribuye fuertemente a la progresión y discapacidad.

Microambiente inflamatorio y células comprometidas
La proliferación clonal de las CMH transforma el MA en un ámbito inflamatorio con disrupción del nicho y varias células han sido involucradas en la progresión a la fibrosis.
CEST: La transformación de las CEST NES + en células secretoras como las CEST Gli1+ que son el origen de la fibrosis a través de la vía activadora *Hedgehog*, también ha sido observada también en fibrosis de órganos sólidos y en estudios experimentales ha sido inhibida por una molécula GANT 61 (inhibidora de a proteína GLI).También las CEST Lepr +, ubicadas en el endostio y región perivascular se

diferencian a miofibroblastos, perdiendo la capacidad de generar CXCL12 y SCF[25,26].

MK: está primariamente localizado junto a los sinusoides vasculares para poder enviar los procesos proplaquetarios y ser liberados al espacio vascular, mediado por CXCL12 y la interacción con el receptor CXCR4 y con la podoplanina sobre las células perivasculares y CLEC-2 sobre MK[23,24].

El análisis histológico de MO durante el desarrollo de la MF muestra la hiperplasia clonal MK con formación de acúmulos, con alteración del receptor de TPO GATA1, producto de una ribosomopatía RSP14, proceso responsable del retraso de su maduración[44].

Estas evidencias morfológicas y moleculares indican que el MK se desregula y prolifera con sobrexpresión de TPO dirigiendo la progresión a MF que son fuente de liberación de *CXCL4*, TGF-β y PDGF, moléculas que también son producidas por células dendríticas plasmocitoides, fibroblastos y plaquetas, contribuyendo a la neoangiogénesis e hiperactivación de FB y OB, dando origen a la hiperplasia megacariocítica, granulocítica e hipoplasia eritroblástica con liberación de moléculas de adhesión aumentando la expresión de proteasas inhibitorias comprometidas en la degradación de la MEC[27].

La CXCL4, también conocida como FP4, es una de las CK más importantes en la reprogramación de la Gli1 +, sobrerregulando los genes del matrisoma, preludio de la fibrosis y aumenta la sobrerregulación JAK/STAT cooperando en la fisiopatogenia con alteración de la apoptosis por la proteína antiapoptótica Bcl-xL, que promueve la hiperplasia celular.

La IL8 está secretada por muchas células tales como MK, FB y Mono con niveles altamente significativos en MFP[41].

Hay evidencias que la IL8 y sus receptores CXCR1 o CXCR2 influyen en el fenotipo disfuncional del MK, agente quemoatractante y proinflamatorio, activando los neutrófilos e interactuando con estos receptores, participando en la proliferación MK y la ploidia megacariocítica[41]. Muchas evidencias existen sobre el rol del eje FL/Flt3 en la dismegacariopoyesis, con niveles elevados de CD34+Flt3+ expresando el antígeno megacariocítico VD41. Finalmente la sobrerregulación de la via JAK/STAT inducida por CXCL4 coopera en estos mecanismos y el modelo de CXCL4 *knockdown* previene la sobrerregulación inflamatoria de TGFβ, mejorando la anemia, trombocitosis y esplenomegalia.

Las proteínas de adhesión expresadas por el MK permite la interacción con otras células. La P-selectina media la interacción con los neutrófilos que son englobados dentro del sistema de demarcación de membrana (DMS) por emperopolesis. En condiciones basales el neutrófilo pasa a través del DMS sin alterar la función del MK, pero en la inflamación produce una alteración de la emperopolesis con fusión de ambas membranas, que produce la liberación de proteasas en el citoplasma megacariocítico, que lleva a la muerte del MK, proceso denominado para-apoptosis, donde la cromatina no es degradada y se hipercondensa[46].

Monocito

El monocito que da origen al OC, a través de su diferenciación, cuando sufre la mutación clonal se altera morfológica y funcionalmente, se transforma en precursor OC y en fibrocito y se sabe que las células T activadas expresan RANKL, factor de diferenciación osteoblástico, pero la forma como interactúa el monocito con la población de linfocitos T y B todavía no se conoce bien[30,31,33,36].

También se ha demostrado que en el microambiente se produce la lesión de las fibras simpatéticas y de la célula de Schwan no mielínica que hacen sinapsis con las células vasculares y estromales encargadas de la proliferación y maduración de las CMH.

Mielofibrosis

La MF está promovida principalmente por el TGF-β, MMP-9 (metaloproteinasa de matriz) y el inhibidor tisular de MMP (TIMPs), con aumento de la expresión de FC: osteocalcina, b-FGF, PDGF, y VEGF y aumento del depósito de procolágeno propéptido terminal tipo1[23].

Este grupo heterogéneo de biomarcadores tiene impacto deletéreo sobre la vascularización, el nicho mesenquimático y la estabilidad de los componentes de la MEC[23,24].

La estimulación de FB y la activación de MK producen la liberación de TGF-β, rol esencial en la reacción estromal, que induce numerosas proteínas de la MEC y MAD aumentando la expresión de proteasas inhibitorias encargadas de la degradación de la MEC, con acidificación medular, que lleva a que las CMH y CMM aceleren a la proliferación neoplásica y la subsiguiente diferenciación a monocitos y MK[22,34].

Osteosclerosis (OSCS)- OB/OC *ratio*

La reabsorción ósea por OC derivados de monocitos y la reconstitución ósea por OB derivados de la CESTM son procesos altamente regulados y esenciales para el remodelamiento óseo.

La OSCS es el cambio más común que se origina junto con la MF, evento patológico caracterizado por aumento de la densidad y endurecimiento del hueso por un fallo del balance entre la formación y reabsorción ósea, aunque su fisiopatogenia todavía está pobremente comprendida[34,35].

Los OB y OC son los responsables principales de la OSCS, donde los OB están inducidos a proliferar y diferenciarse y la OCGS profundamente impedida por las alteraciones del MAMO por acción de la OPG, RANKL y la expresión de MAC-CSF.

Las regiones OSCS tienen engrosamiento irregular de las trabéculas, remodelación con aumento del volumen de crecimiento en algunas regiones especialmente más afectadas como la columna vertebral, pelvis o segmentos proximales de huesos largos.

Los OB son estimulados por un exceso de proteínas morfogénicas del hueso (BMP2,4 y 6), principalmente liberadas por MK anormales y por FC como el factor de crecimiento insulínico (IGF-I) y el FGF, cuya patogenia se correlaciona con alteraciones en el gen NOG que codifica para las proteínas antagonistas de BMP2 y BMP4 (NOGGIN)[39]. Las BMPs provienen de la superfamilia de TGF-β, y su liberación se asocia con un aumento de la expresión génica de colágeno tipo I, osterix (Osx), osteocalcina, osteopontina, VEGF y PDGFα estimulando la diferenciación OB.

Es muy importante el rol de la línea monocítica, especialmente a través de la liberación de IL-1 y sobreproducción de TGFβ y en particular los macrófagos residentes en el hueso *(osteomacs)* por su participación en la diferenciación de líneas mesenquimáticas, especialmente OB funcionantes a través de TNFα u oncostatina M[46].

Los *osteomacs* contribuyen a la reparación ósea y después de un estímulo proinflamatorio, liberan IL1, TNFα y también secretan factores proanabólicos que sostienen la diferenciación osteogénica y maduración OB in vitro, cooperando estrechamente con CMM y CEST vecinas. Algunos estudios han confirmado la implicación de esta línea de macrófagos asociados al hueso en el curso de la MF y OSCS a través de la liberación de TGFβ, en colaboración con MK en la progresión[42].

Los OC son originados de monocitos neoplásicos luego de un bajo número de eventos de fusión, originando una morfología anormal y alteración de la capacidad resortiva[40].

Los monocitos mielofibróticos, son los precursores de OC derivados del clon neoplásico y expresan JAK2 o CALR, que están aumentados pero con alteración de la función OSCG que distorsiona el remodelamiento óseo y contribuye a la inducción de osteosclerosis.

Además del aumento de monocitos clonales y precursores OC, los fibrocitos derivados de monocitos funcional y morfológicamente distintos inducen la fibrosis y están significativamente aumentados en la MFP.

Conclusiones

El reconocimiento del hueso como un órgano endócrino, compuesto por tres compartimentos estrechamente relacionados funcionalmente como el nicho osteoblástico, el nicho vascular/estromal y el hematopoyético han significado un avance esencial en el conocimiento de la fisiología de la hematopoyesis normal y su regulación a través de las vías simpáticas.

La aparición de clonalidad de la célula madre hematopoyética en la médula ósea con alteración de las vías de señalización canónicas y no canónicas junto al daño inflamatorio ocasionado en el medio ambiente son un factor esencial en la patogénesis de las neoplasias mieloproliferativas.

La evolución a MF y OSCS producto de estos cambios, obedece a la transformación de las células estromales en secretoras por liberación de CK, QK y FC que desregulan el medioambiente con desacople electromecánico, alteración de la matriz extracelular y el crecimiento de fibrocitos y miofibroblastos. Actualmente se postula el rol importante del MK y del MONO en la evolución a OSCS, conocimiento que permitirá modificar e interrumpir las vías patogénicas con evolución indefectible al fallo medular.

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

Bibliografía

1. Stucker S, De Angelis J, Kusumbe AP. Heterogeneity and Dynamics of vasculature in the Endocrine System during Aging and Disease. Front Physiol. 2021;12:624928.

2A. Hongzhen Chen, Dewei Shang, Yuguan Wen. Bone-Derived Modulators That Regulate Brain Function: Emerging Therapeutic Targets for Neurological Disorders. Front Cell Dev Biol. 2021;9:683457.

2B. Junyu Chen M,. Hendriks A and Anjali P Kusumbe .Bone Vasculature and Bone Marrow Vascular Niches in Health and Disease. Front Physiol. 2021;12:624928.

2C. Sina Stucker, Junyu Chen, Fiona E Watt, Anjali P Kusumbe. Bone Angiogenesis and Vascular Niche Remodeling in Stress, Aging, and Diseases. Front Cell Dev Biol. 2020;8:602269.

3. Ming Chen, Yi Li, Xiang Huang y col. Skeleton-vasculature chain reaction: a novel insight into the mistery of homeostasis. Bone Research. 2021;9:21.

4. Peng Y, Wu S, Li Y, Crane JL. Type H blood vessels in bone modeling and remodeling. Theranostics. 2020 Jan 1;10(1):426-436.

5. Radhika Gangaraju, Jihyun Song, Soo Jin Kim y col. Thrombotic, inflammatory and HIF-regulated genes and thrombosis risk in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Blood Adv. 2020 Mar 24;4(6):1115-1130.

6. Grigorie D, Lerner UH. The Crucial Role of the Wnt System in Bone Remodelling. Acta Endocrinol. 2018;14:90-101.

7. Bai S, Kopan R, Zou W y col. NOTCH1 regulates osteoclastogenesis directly in osteoclast precursors and indirectly via osteoblast lineage cells. J Biol Chem. 2008;283, 6509-6518.

8. Lucijanic M, Livun A, Tomasovic-Loncaric y col. Canonical Wnt/beta Catenin Signaling Pathway Is Dysregulated in Patients with Primary and Secondary Myelofibrosis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2016;16:523-526.

9. Kon T, Cho TJ, Aizawa T y col. Expression of osteoprotegerin, receptor activator of NF-kappaB ligand (osteoprotegerin ligand) and related proinflammatory cytokines during fracture healing. J Bone Miner Res. 2001;16:1004-1014.

10. Sinder BP, Pettit AR, McCauley L.K. Macrophages: Their Emerging Roles in Bone. J Bone Miner Res. 2015;30:2140-2149.

11. Chang MK, Raggatt LJ, Alexander KA y col. Osteal tissue macrophages are intercalated throughout human and mouse bone lining tissues and regulate osteoblast function In Vitro and In Vivo. J Immunol. 2008;181:1232-1244.

12. Leila J Noetzli, Shauna L French, Kellie R Machlu. New Insights Into the Differentiation of Megakaryocytes From Hematopoietic Progenitor. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019;39:1288.

13. MYoung Woo Lee, Somi Ryu y col. Mesenchymal stem cells in suppression or progression of hematologic malignancy: current status and challenges. Leukemia. 2019;33:597-61.

14. Kenneth Kaushansky y Huichun Zhan. The Regulation of Normal and Neoplastic Hematopoiesis is Dependent on Microenvironmental Cells. Adv Biol Regul. 2018 August;69:11-15.

15. Thao Trinh y Hal E. Broxmeyer. Role for Leptin and Leptin Receptors in Stem Cells During Health and Diseases. Stem Cell Reviews and Reports. 2021 Apr;17(2):511-522.

16. Claire Fielding, Simón Méndez-Ferrer. Neuronal regulation of bone marrow stem cell niches. Blood. 2019;134:1197-99.

17. García-García A, Korn C, García-Fernández M, et al. Dual cholinergic signals regulate daily migration of hematopoietic stem cells and leukocytes. Blood. 2019;133(3):224-36.

18. Arranz L, Sánchez-Aguilera A, Martín-Pérez D y col. Neuropathy of haematopoietic stem cell niche is essential for myeloproliferative neoplasms. Nature. 2014;512:78-81.

19. Florent Elefteriou. Impact of the autonomic nervous system on the skeleton. Physiol Rev. 2018;98:1083-1112.

20. Lin CHS, Zhang Y, Kaushansky K, Zhan, H. JAK2V617F-bearing vascular niche enhances malignant hematopoietic regeneration following radiation injury. Haematologica. 2018;103:1160-1168.

21. Hasselbalch HC. Chronic inflammation as a promotor of mutagenesis in essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. A human inflammation model for cancer development? Leuk Res. 2013;37:214-220.

22. Leiva O, Ng SK, Chitalia S y col. The role of the extracellular matrix in primary myelofibrosis. Blood Cancer J. 2017;7:e525.

23. Chang VT, Yook C, Rameshwar P. Synergism between fibronectin and transforming growth factor-beta1 in the production of substance P in monocytes of patients with myelofibrosis. Leuk. Lymphoma. 2013;54:631-638.

24. Centrella M, Horowitz MC, Wozney JM, McCarthy TL. Transforming growth factor-beta gene family members and bone. Endocr Rev. 1994;15:27-39.

25. Decker M, Martínez-Morentin L, Wang G y col. Leptin-receptor-expressing bone marrow stromal cells are myofibroblasts in primary myelofibrosis. Nat Cell Biol. 2017;19:677-688.

26. Schneider RK, Mullally A, Dugourd A y col. Gli1+ mesenchymal stromal cells are a key driver of bone marrow fibrosis and an important cellular therapeutic target. Cell Stem Cell. 2017;20:785-800.

27. Gleitz HFE, Dugourd AJF, Leimkuhler NB y col. Increased CXCL4. Results from a multicentre study on 284 patients. Leuk Res. 2018;74:86-88.

28. Martyre MC, Romquin N, Le Bousse-Kerdiles MC y col. Transforming growth factor-beta and megakaryocytes in the pathogenesis of idiopathic myelofibrosis. Br. J. Haematol. 1994;88:9-16.

29. Gleitz HFE, Dugourd AJF, Leimkühler NB y col. Increased CXCL4 expression in hematopoietic cells links inflammation and progression of bone marrow fibrosis in MPN. Blood. 2020;136(18):2051-2064.

30. Sprangers S, de Vries TJ, Everts V. Monocyte Heterogeneity: Consequences for Monocyte-Derived Immune Cells. J Immunol Res. 2016;2016:1475435:1-10.

31. Molitor DCA, Boor P, Buness A y col. Macrophage frequency in the bone marrow correlates with morphologic subtype of myeloproliferative neoplasm. Ann Hematol. 2021 Jan;100(1):97-104

32. Steffen Jung. DNA-catching BM macrophages set hematopoiesis. Blood. 2019 Oct 17;134(16):1274-1275.

33. Ye Chean Teh, Jeak Ling Ding, Lai Guan y col. Capturing the Fantastic Voyage of Monocytes Through Time and Space. Front Immunol. 2019 Apr 16;10:834.

34. Mariarita Spampinato, C Giallongo, A Romano y col. Focus on Osteosclerotic Progression in Primary Myelofibrosis. Biomolecules. 2021;11:122.

35. Veletic I, Manshouri T, Multani AS y col. Myelofibrosis osteoclasts are clonal and functionally impaired. Blood. 2019;133:2320-2324.

36. Reeder TL, Bailey RJ, Dewald GW, Tefferi A. Both B and T lymphocytes may be clonally involved in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood. 2003;101:1981-1983.

37. Coindre JM, Reiffers J, Goussot JF, De Mascarel A, Broustet A. Histomorphometric analysis of sclerotic bone from idiopathic myeloid metaplasia (nine cases). J Pathol. 1984;144:163-169.

38. Bock O, Loch G, Schade y col. Osteosclerosis in advanced chronic idiopathic myelofibrosis is associated with endothelial overexpression of osteoprotegerin. Br J Haematol. 2005;130:76-82.

39. Garimella R, Kacena MA, Tague SE. y col. Expression of bone morphogenetic proteins and their receptors in the bone marrow megakaryocytes of GATA-1 (low) mice: A possible role in osteosclerosis. J. Histochem Cytochem. 2007;55:745-752.

40. Pera MF, Andrade J, Houssami S y col. Regulation of human embryonic stem cell differentiation by BMP-2 and its antagonist noggin. J Cell Sci. 2004;117:1269-1280.

41. Veletic I, Manshouri T, Multani AS, Yin CC, Chen L, Verstovsek S, Estrov Z. Myelofibrosis osteoclasts are clonal and functionally impaired. Blood. 2019 May 23;133(21):2320-2324

42. Hashimoto S, Yoda M, Yamada M, Yanai N, Kawashima T, Motoyoshi K. Macrophage colony-stimulating factor induces interleukin-8 production in human monocytes. Exp Hematol. 1996;24:123-128.

43. Schneider RK, Mullally A, Dugourd A y col. Gli1 (+) Mesenchymal Stromal Cells Are a Key Driver of Bone Marrow Fibrosis and an Important Cellular Therapeutic Target. Cell Stem Cell. 2017;20:785-800.

44. Gilles L, Arslan AD, Marinaccio C, Wen QJ, Arya P, McNulty M et al. Downregulation of GATA1 drives impaired hematopoiesis in primary myelofibrosis. J Clin Invest. 2017;127:1316-20.

45. Guihard P, Danger Y, Brounais B y col. Induction of osteogenesis in mesenchymal stem cells by activated monocytes/macrophages depends on oncostatin M signaling. Stem Cells. 2012;30:762-772.

46. Cunin P, Bouslama R, Machlus K. Megakaryocyte emperipolesis mediates membrane transfer from intracytoplasmic neutrophils to platelets. Elife. 2019 May 1;8:e44031..

47. Hao Yuan, Shuo Gao, Huiqiao Chen y col Primitive macrophages are dispensable for HSPC mobilization and definitive hematopoiesis. Blood. 2019;121:1109-1121.

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.

Leucemia linfocítica crónica: estudio de alteraciones moleculares en la era de la secuenciación de nueva generación (*next generation sequencing* -NGS-).

Chronic lymphocytic leukemia: molecular characterization by next generation sequencing

Agriello, Evangelina

LEB Laboratorio - Servicio de Hematología Hospital Penna, Bahía Blanca, Argentina.

eagriello@leblaboratorio.com.ar

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 173-177
Octubre 2021

Palabras claves: LLC,
NGS,
variantes genéticas.

Keywords: CLL,
NGS,
epigenetics,
mutation.

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la leucemia más común en la población adulta en países occidentales y se caracteriza por la expansión monoclonal de linfocitos B maduros CD5+ CD23+ en sangre periférica, ganglios linfáticos y médula ósea. Es una enfermedad incurable con un curso clínico heterogéneo, y las decisiones terapéuticas, hasta el momento, se basan en ciertos parámetros como el estadío clínico, la del17p y el tiempo de duplicación linfocitaria. Actualmente, estos parámetros se pueden complementar con un conjunto de nuevos marcadores basados en la genética de la LLC que permitirían redefinir el pronóstico y el tratamiento, y predecir mejor la respuesta al mismo. En los últimos años se han logrado avances importantes en la comprensión de la biología de la LLC a través de la búsqueda de la célula de origen y de la investigación de los mecanismos moleculares involucrados en su fisiopatogenia. Estos conocimientos son producto de los aportes de estudios de epigenética, genómica y transcriptómica. La detección de alteraciones genéticas permite mejorar el entendimiento de la patogénesis y establecer una correlación con la presentación y el curso clínico de la enfermedad, desde un comportamiento benigno a situaciones de quimio resistencia y progresión a formas de alta agresividad. El perfil genético constituye un factor pronóstico que ayuda al manejo clínico y posibilita el uso de nuevas estrategias terapéuticas para esta entidad.

Secuenciación de nueva generación (*next generation sequencing* -NGS-).

La NGS es un grupo de tecnologías diseñadas para secuenciar gran cantidad de segmentos de ADN de forma masiva y simultánea en un período reducido de tiempo.

Inicialmente su utilidad se basaba en la detección de variantes de nucleótido único, pero el desarrollo alcanzado en la actualidad permite también identificar otro tipo de variantes como inserciones, deleciones y rearreglos de genes.

Desde 1977, la secuenciación de Sanger ha sido la prueba estándar para la detección de variantes en el ADN. Su precisión y el análisis simple de los resultados fueron de utilidad para su aplicación en el diagnóstico de enfermedades monogénicas. Sin embargo,

en entidades con gran heterogeneidad genética donde se requiere la secuenciación de múltiples genes, el proceso de secuenciación es más complejo y requiere mayor tiempo.

En el año 2005 se facilitó el acceso a las tecnologías de NGS, y con ellas el diagnóstico y comprensión de enfermedades de alta complejidad genética, lo cual impacta fuertemente en la práctica clínica actual. La NGS ha aportado datos genéticos que transformaron la comprensión de la fisiopatología de las neoplasias hematológicas, implicando nuevas vías biológicas, y constituye una nueva herramienta para desentramar la complejidad de estas patologías. En los últimos años ha surgido una explosión de nuevos datos moleculares por la implementación de estas técnicas de secuenciación masiva tanto de genomas completos (WGS) y exomas (WES), como de paneles dirigidos al análisis de determinados genes en particular.

Aplicando estos resultados al diagnóstico oncohematológico, se ha generado un momento crucial de cambio de paradigma con la incorporación del concepto de medicina de precisión o medicina personalizada. Actualmente, el nuevo reto es la incorporación de NGS al diagnóstico integral de las neoplasias hematológicas.

Hipermutación somática de IGHV y célula de origen.

La hipermutación somática ocurre normalmente en la ontogenia B durante el pasaje por el centro germinal en la transición de la célula *naïve* a célula B de memoria. La LLC se clasifica en 2 subgrupos de acuerdo a la presencia o ausencia de hipermutación somática en la región variable de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGHV). Los pacientes con IGHV mutado (M) muestran un mejor pronóstico que los no mutados (NM). Alrededor de un tercio de los pacientes con LLC, y en particular los del grupo NM, presentan receptores de célula B (BCR) estereotipados que permiten, a su vez, dividirlos en subtipos con características biológicas y clínicas particulares.

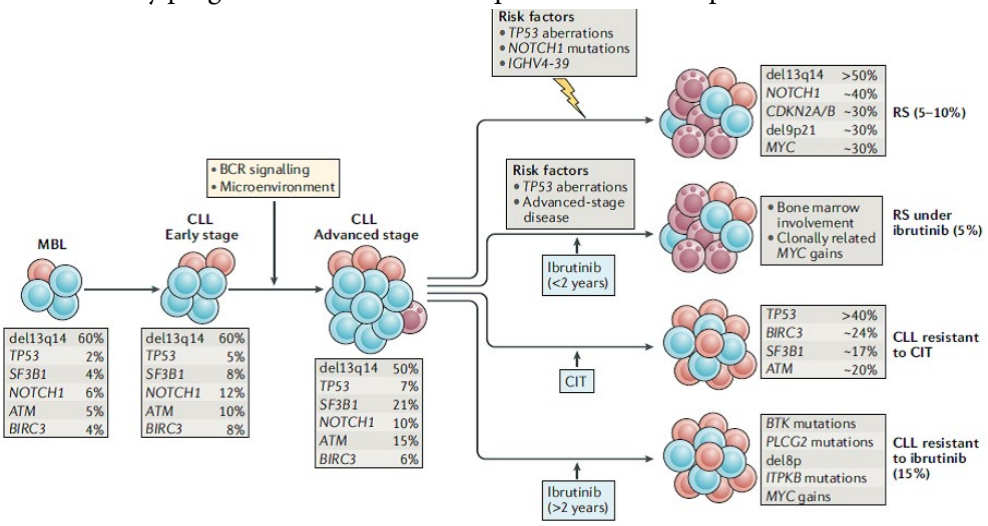
La presencia de rearreglo clonal de genes de inmunoglobulina, junto con la expresión de determinados marcadores de superficie, indican que la LLC deriva de una célula B madura con expresión débil de marcadores B (inmunoglobulina de superficie, CD19 y CD20) y con expresión positiva de CD23 y de CD200. La expresión de CD5 conduce a la hipótesis de que la LLC deriva de linfocitos B1 asociados a inmunidad innata. Tanto los pacientes con IGHV M como los IGHV NM presentan un repertorio acotado de genes de inmunoglobulina, lo que favorece la idea de la selección antigénica en la patogénesis de la LLC. En el caso de las LLC con IGHV M, está claro que derivan de una célula B que ha pasado a través del centro germinal, pero para el grupo NM no está definido cuál es su célula de origen, si es una célula B pre centro germinal *(naïve)* o si es una célula B antígeno independiente. Lo cierto es que la célula de origen de la LLC sigue siendo un tema de debate, como lo es el tipo de célula B madura en la cual ocurre la expansión clonal para el desarrollo de la enfermedad.

Evolución clonal y desarrollo de terapias con blanco terapéutico.

La LLC es precedida por un estadío pre maligno denominado linfocitosis B monoclonal (LBM). La LBM puede ser detectada en hasta 12% de la población adulta sana, valor que asciende a 25% en los mayores de 70 años. De acuerdo a los estudios de genomas y exomas completos por NGS se ha determinado que la carga genómica tumoral es similar en la LBM que en los primeros estadíos de la LLC. La progresión de LBM a LLC no parece estar relacionada con la aparición de nuevas lesiones genéticas, sino con la expansión de clones preexistentes con mutaciones conductoras, como la del13q, la trisomía 12 y las mutaciones de *MYD88*. En cambio, las mutaciones de *TP53, ATM* y *SF3B1* ocurren en estadíos posteriores del desarrollo de la enfermedad. Finalmente, la LLC puede evolucionar a estadíos más avanzados, e incluso transformarse en un linfoma agresivo o síndrome de Richter (SR). Las células del síndrome de Richter derivan del clon original de la LLC por adquisición de alteraciones genéticas adicionales. Algunos factores que favorecerían el desarrollo de SR son la presencia de variantes de *TP53*, mutaciones de *NOTCH1* y el uso del receptor estereotipado IGHV4-39 (Figura 1).

Las anomalías genéticas en la LLC pueden afectar a múltiples vías de señalización: a) vía del receptor de célula B (BCR); b) vía inflamatoria; c) vía de NOTCH1; d) vía de respuesta al daño del ADN; e) vía de transcripción y traducción del ARN; f) vía de modificación de la cromatina; g) vía de ciclo celular y apoptosis. La desregulación de las vías biológicas es causada por mecanismos genéticos y no genéticos que coordinadamente conducen a la leucemogénesis. Algunas de estas lesiones genéticas son utilizadas como blanco terapéutico, y esto también puede ser un factor determinante en el curso de la enfermedad. A

Figura 1. Genética y progresión de la LLC. CIT: quimioinmunoterapia. RS: síndrome de Richter[1]



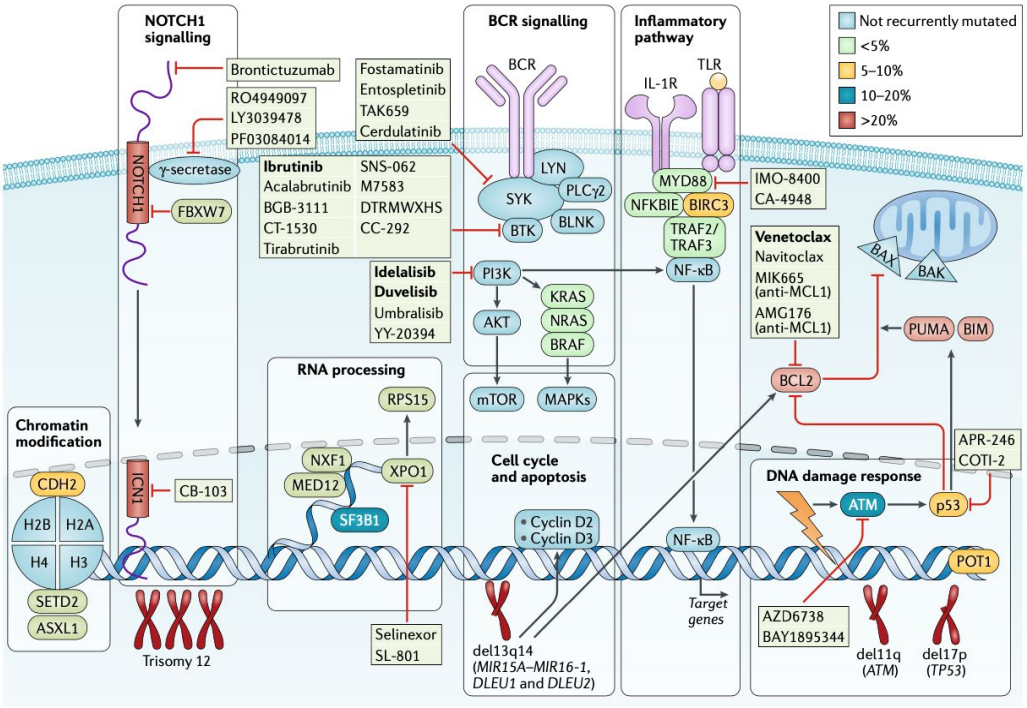
medida que los pacientes reciben distintos esquemas de tratamiento, tales como quimioinmunoterapia o inhibidores de *BTK* o *BCL2*, se van seleccionando los clones con mutaciones que les confieren resistencia a drogas. Por ejemplo, la adquisición de mutaciones en el gen *BTK* (tirosina quinasa de Bruton) o en otros genes involucrados en la señalización del BCR son las responsables de la resistencia al ibrutinib, mientras que las mutaciones en el sitio de unión BH3 de *BCL2* provocan resistencia al venetoclax (Figura 2).

Estudio de alteraciones genéticas por hibridación fluorescente in situ (FISH).

Hasta la aparición de las técnicas de secuenciación, el método más utilizado para el estudio de las alteraciones genéticas en LLC era, además del estudio citogenético, la hibridación fluorescente *in situ* (FISH). Las alteraciones detectadas por FISH incluyen: del17p, del11q, del13q14 y trisomía 12.

Deleción de 13q14: es la alteración genética más frecuente en la LLC. Puede detectarse en 50-60% de los

Figura 2. Vías de señalización y genes afectadps en la fisiopatogenia de la LLC, y drogas con blancos terapéuticos testeadas en ensayos clínicos[1]



pacientes, generalmente monoalélica, y más frecuente en el grupo M que en el NM. Esta alteración se asocia con un curso clínico favorable, tiempo prolongado hasta el primer tratamiento y mayor sobrevida global. Los pacientes con grandes deleciones que involucran al gen RB presentan un curso clínico más acelerado. Los RNAs no codificantes DLEU2 y DLEU1 y el micro RNA *cluster* mi15A y mi16-1 se observan en deleciones pequeñas de 13q14, siendo las deleciones de los micro RNA la causa de la sobreexpresión de *BCL2*, actualmente utilizados como blanco terapéutico.

Deleción de 11q22-q23: se detecta en 15% de los casos e implica la pérdida del gen supresor ATM que codifica la quinasa de la maquinaria reparadora del ADN (DDR). El 25% de los pacientes con del11q presentan mutaciones de ATM en el alelo restante, que podrían impactar desfavorablemente en la evolución de la enfermedad. Por otra parte, 80% de los pacientes con deleción de ATM tiene mutaciones del gen *BIRC3*, que se asocian a peor evolución clínica y a la presencia de importantes adenopatías.

Trisomía 12: se detecta en 15% de los pacientes y les confiere un riesgo intermedio, comparable al cariotipo normal, aunque presentan mayor riesgo de transformación a síndrome de Richter. La coexistencia de mutaciones en *NOTCH1* se asocia a una menor sobrevida.

Deleción de 17p13: se observa en aproximadamente el 10% de los pacientes con LLC al diagnóstico, con mayor frecuencia en el grupo NM, y su incidencia aumenta en pacientes que evolucionan desfavorablemente. Habitualmente involucra al brazo corto completo produciendo la pérdida del gen supresor *TP53*, y en el 80% de los casos se asocia a mutaciones de *TP53* en el alelo restante. La inactivación de *TP53* en los pacientes con del17p se relaciona con una alta complejidad genómica, pobre respuesta al tratamiento y menor sobrevida libre de progresión y sobrevida global.

Aplicación de la NGS en el estudio de la LLC.

La NGS es una de las tecnologías más interesantes y completas de las que se dispone actualmente para el estudio genético de las LLC, al igual que lo es para otras patologías, tanto linfoides como mieloides. Los pacientes con LLC e IGHV M presentan mayor número de mutaciones somáticas que los del grupo IGHV NM, y entre las variantes más frecuentemente halladas se encuentran las de los genes *NOTCH1, SF3B1* y *ATM* (Figura 2).

Las mutaciones de *NOTCH1* se detectan en alrededor del 10% de los pacientes, aunque su incidencia es variable de acuerdo al estadío clínico, siendo mayor en los estadíos avanzados y en los que presentan trisomía 12 o IGHV NM. Se asocia con menor sobrevida global, aún en los pacientes con IGHV M, y con mayor riesgo de transformación a síndrome de Richter. Los pacientes con variantes de *NOTCH1* tienen menor expresión de CD20, lo que podría explicar en parte los beneficios limitados de las terapias con anti CD20, y podrían ser candidatos a terapias blanco.

Las mutaciones de *SF3B1* están presentes en 10-15% de los casos, causan empalme alternativo e inducen cambios que afectan a múltiples vías, como las de reparación del ADN, del mantenimiento de los telómeros y la señalización vía NOTCH. Aparte de SF3B1 se han encontrado otras variantes en genes asociados al empalme, procesamiento y transporte del ARN, tales como *DDX3X, NFX1, XPO1* y *MED12*, aunque en menor frecuencia. Los estudios realizados en pacientes con LLC recaídos luego de quimioinmunoterapia demuestran que la presencia de mutaciones en *SF3B1* y *ATM* afecta de manera variable a la evolución clínica de acuerdo al tamaño de clon, pero las primeras están asociadas con menor sobrevida libre de progresión.

La mutaciones de *TP53* se encuentran en 7-11% de los pacientes con LLC y su evaluación, junto a la del17p por FISH, es esencial para seleccionar la mejor estrategia de tratamiento, ya que está demostrado que estos pacientes presentan resistencia a la quimioinmunoterapia y se benefician con terapias que no inducen daños al ADN.

Las mutaciones de *POT1* pueden hallarse en 3-7% de los pacientes con LLC y afectan al mecanismo de protección de los telómeros, lo cual resulta en un aumento de las anomalías estructurales y roturas cromosómicas, favoreciendo el desarrollo y progresión tumoral. Están fuertemente asociadas al grupo IGHV NM, a la presencia de mutaciones concomitantes en *SF3B1* y a estadíos avanzados de la enfermedad.

La figura 3 presenta un panel diseñado para el estudio de la LLC por NGS en el que están incluidos los genes más relevantes para la patología. Es importante notar que este panel permite evaluar las deleciones que habitualmente se estudian por FISH. Por lo tanto, la NGS podría ser suficiente para evaluar todas las alteraciones moleculares en la LLC con un solo estudio.

Un panel extendido podría incluir también a los ge-

nes *CHD2, BRAF, MED12, ASXL1, KRAS, NRAS, MAP2K1, TRAF3, RPS15* y *DDX3X*.

En cuanto a las variantes somáticas, se han detectado en forma recurrente en pacientes con LLC, afectando genes relacionados con la inflamación como *MYD88, NFKBIE, BIRC3*, y *TRAF3*. En este sentido, la detección de alteraciones en la vía TLR/MYD88 permite identificar pacientes jóvenes con pronóstico favorable.

Además de la identificación de variantes recurrentes, un análisis del estado epigenómico global ha revelado el perfil de regulación de la cromatina y mostró que el grupo NM presenta una cromatina más activa que el M, y que las regiones activas *de novo* están enriquecidas en factores de transcripción NFAT, FOX y TCF/LEF. Algunos pacientes muestran configuraciones particulares de la cromatina, como ocurre en la LLC con trisomía 12 y mutaciones de *MYD88*, pero en muchos casos no se asocian con perfiles genéticos específicos.

En conclusión, algunos de los parámetros utilizados hasta ahora como predictores de la respuesta al tratamiento con quimioinmunoterapia ya no serán suficientes ante la posibilidad del uso de terapias dirigidas. Por lo cual es de suma importancia la identificación de las lesiones genéticas en los pacientes con LLC para poder ofrecerles el tratamiento adecuado en cada caso, tanto en lo que refiere a la respuesta esperada como a la resistencia a drogas, y de esa manera lograr mayores sobrevidas globales. La implementación de la tecnología de NGS en el estudio de pacientes con LLC ofrece la ventaja de evaluar múltiples genes vinculados al desarrollo y patogénesis de la enfermedad de forma masiva, integral y simultánea. La capacidad de conocer el perfil genético de los pacientes permite tomar decisiones para el manejo clínico y terapéutico, sobre todo considerando la posibilidad de tratamientos dirigidos a dianas específicas, y es el camino para desarrollar una medicina personalizada y de precisión.

Figura 3. Panel de NGS para LLC de la plataforma de SophiaGenetics.

CNV

Gen	Regiones
DLEU1	13q14
KLF5	13q24
CUL4A	13q34
PROZ	13q34
KRAS	CEP12
CD4	CEP12
ARF1	CEP12

Gen	Exones
ATM	CDS
BIRC3	CDS
EGR2	CDS
FBXW7	CDS
MYD88	CDS
NFKBIE	CDS
POT1	CDS
TP53	CDS
NOTCH1	34 + UTR
SF3B1	14-16, 18
XPO1	15-16
BTK	15
PLCG2	19, 20, 24

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

Bibliografía

1. Bosch F, Dalla-Favera R. Chronic lymphocytic leukaemia: from genetics to treatment. Nat Rev Clin Oncol. 2019;16(11):684-701.
2. Kikushige Y. Pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia and the development of novel therapeutic strategies. J Clin Exp Hematop. 2020; 60(4):146-158.
3. Bosch F, Dalla-Favera R. Genetics of Chronic Lymphocytic Leukemia. Cancer J. 2021;27(4): 259-265.

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.

Leucemia linfática crónica: novedades en el tratamiento

Chronic lymphocytic leukemia: novel therapeutic approaches

Cugliari, María Silvana

Instituto de Oncología Ángel Roffo - Universidad de Buenos Aires. Argentina

mscugliari@institutoroffo.uba.ar; silvanacugliari@gmail.com

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 178-185
Octubre 2021

Palabras claves: leucemia linfática crónica, nuevos agentes, nuevos tratamientos.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, novel agents, new therapies.

Introducción

La leucemia linfática crónica (LLC) es la leucemia más común en el mundo occidental y afecta principalmente a adultos mayores. Se caracteriza por la acumulación de pequeños linfocitos B de aspecto maduro en la sangre periférica, la médula ósea y otros tejidos linfoides[1]. La heterogeneidad biológica de la enfermedad (hipermutación de genes de la cadena pesada de inmunoglobulinas -IGHV-, la presencia de aberraciones genómicas específicas y/o las mutaciones recurrentes en oncogenes y genes supresores tumorales) determina su manifestación clínica variable[2].

Los avances terapéuticos de la última década derivan del mejor entendimiento de los mecanismos biológicos de la LLC. El CD20 es un proteína no glicosilada que se expresa en las células de linaje B, al igual que en las células clonales de la mayoría de las malignidades B, incluyendo la LLC y se co-localiza con el receptor de la célula B (BCR) actuando como un canal de calcio y participando en la activación del BCR y en la señalización[3]. En las células de LLC esta señalización está involucrada en la expansión y mantenimiento de las células clonales y juega un rol fundamental en la patogénesis de la enfermedad.

Luego de la unión del antígeno y el BCR, las tirosina-quinasas adaptadoras SYK *(spleen tyrosine kinase)* y LYN *(LCK/YES novel kinase)* son reclutadas y se fosforilan. Estas quinasas activadas, a su vez activan la vía de la Bruton tirosina-quinasa (BTK) y fosfatidil-inositol-3-quinasas (PI3Ks), que luego inician una cascada de señales que resulta en la activación de la proteína-quinasa B (AKT), de las quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK 1 y 2), del factor nuclear kB (NF-kB) y del factor nuclear de células T activadas (NFAT)[4]. Así, componentes de la vía como BTK y PI3K, resultaron atractivos como dianas potenciales para el desarrollo de inhibidores de BTK (iBTK, como el ibrutinib y acalabrutinib, zanubrutinib, pirtobrutinib) y de PI3Kγ (iPI3K, idelalisib, duvelisib, umbralisib). Con respecto a la PI3K, la isoforma γ se encuentra predominantemente distribuida en los leucocitos, con baja expresión en otros tejidos. Su rol fisiológico primario es el control

de la señalización, sobrevida, liberación de citoquinas, adhesión y anidamiento. Se encuentra presente universalmente en la LLC donde la señalización es constitutivamente activada por el microambiente externo. El idelalisib es un inhibidor competitivo de la unión del ATP a la PI3Kγ.

Otro punto mejor comprendido actualmente es el relacionado con la muerte celular programada o apoptosis, la cual es mediada por dos vías metabólicas de señalización: la intrínseca (mitocondrial), crítica para los linfocitos y la extrínseca (muerte del receptor)[25]. La proteínas de la familia BCL-2 *(B-cell lymphoma)* son reguladoras esenciales de la vía intrínseca. Esta familia consiste en 3 subfamilias: los promotores de la muerte celular, conocidos como proteínas BH3; las proteínas pro-supervivencia (BCL-2, $BCLx_L$, MCL1, BFL1/A1) y los mediadores de muerte celular (BAX y BAK)[26]. Varios estímulos activan la apoptosis intrínseca movilizando las proteínas BH3, lo cual inhibe a BCL2, llevando a la liberación de BAX y BAK. Estos últimos causan la permeabilización de la membrana externa mitocondrial, resultando en el eflujo del citocromo C, derivando finalmente en la destrucción mitocondrial y la activación de enzimas proteolíticas (caspasas) que destruyen la célula. La activación de la proteína pro-supervivencia BCL2 detiene la liberación de BAX y BAK, previniendo así la destrucción mitocondrial y la apoptosis dependiente de caspasas.

En la LLC los linfocitos clonales se caracterizan por la sobreexpresión de la proteína BCL2 y la hipometilación de su genoma [5]. La sobreexpresión de BCL2 contribuye a la vida inapropiadamente larga de las células y a la resistencia a la quimioterapia evadiendo la apoptosis. Estas observaciones llevaron al desarrollo de los miméticos de BH3, como el venetoclax para inhibir el exceso de BCL2, induciendo así la muerte celular mediada BAX y BAK[27].

Tratamiento

• Inmunoquimioterapia (IQT)

La incorporación de rituximab al tratamiento de la LLC como parte del esquema FCR (fludarabina + ciclofosfamida + rituximab) fue un hito importante, constituyendo el primer estándar de tratamiento de IQT para los pacientes aptos en primera línea (1L). Los últimos datos de seguimiento del estudio CLL8 demostraron que los pacientes del grupo FCR tenían una mediana de sobrevida libre de progresión (mSLP) de 56.8 meses mientras la mediana de sobrevida global (mSG) no fue alcanzada (comparado con mSLP de 32.9 meses y mSG 86 meses en el brazo FC)[6]. Además, los pacientes con LLC e IGHV mutada obtienen mayor beneficio. Posteriormente, con el estudio CLL10, el esquema bendamustina-rituximab (BR) demostró ser menos efectivo que FCR en los pacientes jóvenes (mSLP 38.5 meses vs 53.6 meses) pero no inferior en el grupo de pacientes mayores de 65 años, donde se prefiere por su menor frecuencia de eventos adversos (EA), especialmente neutropenia e infecciones[7].

El conocimiento de algunos factores genéticos y moleculares de impacto pronóstico negativo en la evolución de la LLC llevó a la consideración de su inclusión en índices pronósticos validados internacionalmente y al análisis particular de algunos subgrupos. La IQT basada en rituximab fue menos efectiva en pacientes con IGHV no mutada, mutación de TP53, del(17p) y del(11q), y además FCR impresionó no superar a FC en portadores de la mutación NOTCH[6].

Resultados similares fueron observados en los estudios Complement 1 y 2 con otro anticuerpo monoclonal anti CD20 tipo I, el ofatumumab, analizado en pacientes con LLC recaída/refractaria (R/R) en combinación con fludarabina y ciclofosfamida y con clorambucilo o bendamustina para pacientes en 1L que no pueden ser tratados con fludarabina[8-9].

Otro anticuerpo monoclonal anti CD20, obinutuzumab es un anticuerpo tipo II y mejor inductor de muerte celular directa aunque débil inductor de citotoxicidad dependiente de complemento. Fue aprobado en combinación con clorambucilo para pacientes con LLC no tratados y que no eran candidatos para tratamiento más intensivo[17].

A continuación se desarrollarán las nuevas estrategias terapéuticas en LLC, que plantean el interrogante de qué lugar queda actualmente reservado para la IQT en esta entidad, si es que queda alguno, lo cual es un punto discutido.

La introducción de terapias blanco-moleculares al arsenal terapéutico de la LLC mejoró dramáticamente las respuestas, en principio, en pacientes refractarios a la IQT. Ibrutinib, el primer iBTK, de administración oral, fue una de esas terapias. Resonate fue el primer estudio multicéntrico, randomizado y

fase 3 que comparó ibrutinib con ofatumumab en pacientes con LLC R/R y sus resultados llevaron a la aprobación completa por FDA en 2014 incluyendo a pacientes con del(17p)[10]. Desde el primer reporte[11], este estudio demostró que ibrutinib mejoraba significativamente la SLP, la SG y las tasas de respuesta global (RG) comparado con ofatumumab y era generalmente bien tolerado. También fue el primer estudio randomizado en identificar EA como fibrilación auricular y hematomas asociados a ibrutinib[10].

El estudio multicéntrico, randomizado, fase 3 Resonate-2 comparó ibrutinib con clorambucilo en pacientes ≥65 años con LLC y vírgenes de tratamiento[12]. En el congreso de la Asociación Europea de Hematología 2021 fueron presentados sus resultados de largo seguimiento (7 años), reportándose para ibrutinib una SLP estimada de 61% con mediana no alcanzada, con beneficio para todos los subgrupos (incluyendo los de alto riesgo) y RG de 92%. Los EA más frecuentes fueron diarrea, tos, fatiga, náuseas y edema periférico. Los EA grado ≥3 más frecuentes fueron neumonía, neutropenia y anemia, y los de interés clínico, hipertensión (12-20% según el año de tratamiento analizado) y fibrilación auricular (4-10% según el año de tratamiento analizado). Ambos EA incluso llegan a aumentar su prevalencia con mayor tiempo bajo tratamiento[13].

Más recientemente, los resultados de 3 estudios fase 3 en desarrollo, ECOG- ACRIN E1912, Alliance A041202 e iLLUMINATE, han demostrado la superioridad de regímenes basados en Ibrutinib versus la IQT convencional (FCR, BR y obinutuzumab-clorambucilo) en la 1L de tratamiento de la LLC[14-16]. En los 3 estudios, la superioridad de ibrutinib fue reportada en términos de SLP. Sólo el estudio ECOG-ACRIN E1912 reportó además superioridad estadísticamente significativa en SG, aunque estas diferencias no fueron observadas al comparar el subgrupo de pacientes con IGHV mutados[18].

Los NA continúan en expansión. En 2019 la FDA aprueba acalabrutinib, otro iBTK, para el tratamiento de la LLC. El estudio pivotal ELEVATE-TN comparó acalabrutinib +/- obinutuzumab vs clorambucilo-obinutuzumab en pacientes vírgenes de tratamiento demostrando acalabrutinib un perfil de seguridad aceptable y superioridad significativa en SLP (para ambas ramas, con y sin obinutuzumab) vs clorambucilo-obinutuzumab en todos los subgrupos, incluyendo pacientes de alto riesgo genético[24a]. Más aún, el estudio fase 3 ASCEND demostró la superioridad de acalabrutinib vs rituximab con idelalisib/bendamustine al extender la SLP en pacientes con LLC R/R, incluyendo aquéllos con del(17p) o mut/del TP53, y demostró que acalabrutinib tiene un perfil de seguridad mejor tolerado[24b]. Acalabrutinib también ha demostrado tolerancia aceptable en los pacientes intolerantes a ibrutinib: los resultados del estudio ELEVATE RR favorecen el uso de acalabrutinib[24c].

Otro NA efectivo para el tratamiento de la LLC es el venetoclax, un inhibidor de BCL-2. Inicialmente fue aprobado para pacientes con del(17p) que habían recibido una línea de tratamiento, basado en los resultados del estudio pivotal fase 2 en ese subgrupo de pacientes[19-20]. Posteriormente fue aprobado en combinación con anticuerpos anti CD20 en esquemas de duración fija, tanto en 1L como en pacientes R/R: primero, en combinación con rituximab durante un período fijo de 2 años en R/R dado los resultados del estudio Murano que demostraron superioridad en SLP y SG vs rituximab-bendamustina[23] y después, en combinación con obinutuzumab durante un período fijo de 1 año, donde prolonga significativamente la SLP comparado con clorambucilo-obinutuzumab, de acuerdo con los resultados del estudio CLL14 incluyendo en ambos estudios a pacientes con del(17p), mut/del TP53 o IGHV no mutada y obteniéndose altas tasas de enfermedad residual medible (EMR) indetectable[21-22].

Idelalisib es otro NA aprobado para pacientes con LLC: en combinación con rituximab para pacientes R/R y en 1L de pacientes con del(17p) y/o mut/del TP53 para los cuales no existen otras terapias apropiadas. Idelalisib ha demostrado actividad como agente único en LLC R/R y en combinación con rituximab (vs rituximab monoterapia), reportando RG de 81% para el brazo en combinación vs 13% para el brazo rituximab[30-31]. Esta combinación también fue investigada en 1L (RG 97% y SLP estimada a 3 años de 83%). Sin embargo se reportaron EA significativos con este NA: diarrea y colitis 61%, eritema 58%, fiebre 42%, náuseas 38% y transaminitis en 67%[28] derivando en la discontinuación prematura de varios estudios, una re-evaluación de las autoridades regulatorias europeas[29] y al diseño de recomendaciones de manejo de EA.

Sin dudas, la vorágine de NA ya redunda en beneficio

para los pacientes con LLC y ha dejado relegada la IQT a un menor (¿nulo?) espacio en el tratamiento de esta entidad, aunque también es necesario plantear la necesidad de la utilización de brazos controles relevantes en futuros estudios.

• Tratamiento de 1L en pacientes con del(17p) y/o mut/del TP53

La controversia en torno a la terapia más efectiva en 1L para este subgrupo de pacientes parece no estar resuelta al momento. Por un lado, los datos provenientes de estudios fase 3 con ibrutinib en 1L han excluido pacientes con estas características (Resonate-2, ECOG 1912) o los han incluido, sin dedicar un análisis al subgrupo (Illuminate, Alliance). Por el otro, los resultados de seguimiento del CLL14 sugieren que la respuesta de pacientes con mut/del TP53 podría no ser tan duradera luego de la finalización de la terapia[22]. Para esclarecer este punto, se deberán aguardar los resultados del estudio fase 3 que comparará ambas estrategias cabeza a cabeza en 1L (CLL17), además de considerar el impacto de evaluar la EMR al finalizar los tratamientos de duración fija y las posibilidades de retratamiento con un mismo agente. Será necesario también contar con datos de comparaciones directas entre otros NA en futuros estudios. Mientras tanto, son muchos los factores a considerar al momento de la elección terapéutica: comorbilidades del paciente, perfil de potencial toxicidad de las opciones terapéuticas y preferencia del paciente en cuanto a la duración del tratamiento (continua vs fija).

• Secuenciación terapéutica

Con el advenimiento de más opciones terapéuticas tanto para 1L como para R/R, el proceso de selección terapéutica para un paciente R/R es ahora más complicado y la mejor manera de secuenciar sigue siendo un tema de debate. Lo poco que sabemos acerca del secuenciamiento de los NA proviene, principalmente, de las etapas en las que estuvieron disponibles, sin datos actuales acerca de cuál sería el accionar óptimo. Con ibrutinib y venetoclax irrumpiendo en los algoritmos de 1L y venetoclax e idelalisib probando su eficacia tanto en monoterapia como en combinación, nuevos desafíos emergen.

Al momento de considerar la mejor secuencia de tratamiento dentro de las opciones libres de quimioterapia, se deben tener en cuenta tres puntos importantes:

1) Causa de discontinuación de la 1L: a- finalización del tratamiento (para la opción venetoclax-obinutuzumab de duración fija), b- progresión de enfermedad o c- intolerancia/EA.
2) Opciones disponibles.
3) Evidencia científica (prospectiva/retrospectiva).

La primera estrategia con NA en pacientes con LLC R/R a IQT es factible tanto con BTKi +/- obinutuzumab como con venetoclax +/- rituximab, de acuerdo a los resultados de los estudios Resonate, Ascend y Murano. Para elegir el tratamiento adecuado, es necesario tener en cuenta factores como el perfil de toxicidad potencial de acuerdo a las comorbilidades del paciente, la preferencia del paciente respecto a la duración del tratamiento, adherencia, necesidad de hospitalización y/o manejo del síndrome de lisis tumoral, entre otros. En un estudio retrospectivo con 433 pacientes, se comparó indirectamente ibrutinib vs venetoclax como primer nuevo agente y se reportó PFS superior para venetoclax aunque sin diferencias significativas en SG para ambas ramas[32].

En los casos en que el paciente ha recibido un iBTK +/- anti CD20 (ya sea en 1L o en recaída a IQT) y requiere iniciar un nuevo tratamiento, las opciones y evidencia que las avalan son:

1) En caso de progresión: venetoclax +/- rituximab; avalado por los estudios Murano (aunque con muy baja tasa de pacientes tratados previamente con iBTK), un estudio de RWE retrospectivo[33] y por el estudio fase 2 M14-032, con 127 pacientes que fueron tratados con venetoclax luego de recaer a ibrutinib o a idelalisib[34].
2) En caso de intolerancia: iBTK alternativo (estudio fase 2 demuestra la efectividad de acalabrutinib en pacientes intolerantes a ibrutinib)[35] o venetoclax +/- rituximab.

En casos donde el paciente ha recibido venetoclax +/- anti CD20 (ya sea en 1L o en R/R) y requiere iniciar un nuevo tratamiento, las opciones y evidencia que las avalan son:

1) en caso de progresión durante el tratamiento con venetoclax: iBTK (lo avalan datos de estudios retrospectivos multicéntrico)[38-40]. En caso de exposición previa a iBTK (por ej. en pacientes que realizaron 1L con ibrutinib y 2L con venetoclax), la respuesta a la nueva exposición a iBTK queda condicionada al motivo de discontinuación de la 1L. En intolerantes la respuesta es mejor que en resistentes[38].

2) en caso de progresión luego de haber finalizado el tratamiento con venetoclax: retratamiento con venetoclax (avalado por subanálisis del estudio Murano y por estudio retrospectivo "de la vida real", con RG de 72% en ambos)[36-37] o iBTK.
3) en caso de intolerancia: considerar la posibilidad de retratamiento con venetoclax (optimizando tratamiento de soporte y/o eventual reducción de dosis) como así también la opción de pasar a iBTK.

Idelalisib puede considerarse luego de la exposición a iBTK y venetoclax, ya que los resultados obtenidos son más modestos y no induce respuestas duraderas[38].

Estrategias futuras (agentes muy nuevos o conocidos en combinación)

a) Otros iBTK

Zanubrutinib es un iBTK covalente. Muchos estudios han demostrado su utilidad en diferentes síndromes linfoproliferativos B, se encuentran en desarrollo o con diferente tiempo de seguimiento y demuestran una inhibición más selectiva por parte de zanubrutinib con ocupación más completa y sostenida de la BTK, lo que resultaría en mayores beneficios en eficacia y seguridad. Si bien sus resultados son prometedores, es necesario tener en cuenta que los iBTK covalentes e irreversibles previamente desarrollados (ibrutinib, acalabrutinib) son también eficaces en múltiples malignidades B pero los pacientes discontinúan estos agentes debido a toxicidad o resistencia, más frecuentemente asociada a la mutaciones C481 de BTK. Ello ha llevado al desarrollo de iBTK reversibles.

Pirtobrutinib (previamente llamado LOXO-305), un iBTK reversible altamente selectivo, fue evaluado en pacientes con neoplasias B (LLC/LL, linfoma del manto y otros linfomas no Hodgkin) previamente tratados (incluso con iBTK covalentes), en el estudio fase 1/2 Bruin. La dosis recomendada fue de 200 mg/día[41].

Vecabrutinib es un iBTK selectivo, reversible, no covalente con potente actividad inhibitoria in vitro contra la BTK *wild-type* y contra la BTK C481S-mutada. La C481S es la mutación más común detectada en pacientes con LLC recaída a iBTK covalente. Se encuentra bajo investigación su dosis óptima (entre 25 y 200 mg)[42]. Otros iBTK reversibles bajo desarrollo son ARQ-531 y CG-806.

b) Otros inhibidores de PI3K

Duvelisib es un iPI3K dual (PI3K-δ,γ) y fue analizado en el estudio DUO para evaluar la eficacia y seguridad en LLC R/R en comparación con ofatumumab. La mediana de SLP por comité independiente, fue significativamente superior para duvelisib (13.3 meses vs 9.9 meses, HR = 0.52, P < .0001). La incidencia de neutropenia, diarrea, colitis, elevación de transaminasas, neumonitis y eritema con duvelisib fueron moderadas y manejables, siendo la colitis el EA más frecuente (12%) en grado severo (≥grado 3) [43].

Umbralisib, un nuevo inhibidor dual de PI3K δ y caseína quinasa-1ε (CK1ε), altamente selectivo, activo y bien tolerado en LLC. El estudio fase 2 incluyó pacientes con LLC intolerantes a BTKi o PI3K, hasta progresión o toxicidad. La mediana de PFS fue de 23.5 meses con 58% de los pacientes en tratamiento con umbralisib durante más tiempo que el inhibidor de quinasa previo. La mayoría de los EA grado ≥3 fueron leucocitosis (14%), trombocitopenia (12%) y neumonía (12%)[44].

El estudio Unity fase 3, randomizado, multicéntrico, evaluó la combinación umbralisib-**ublituximab** (U2) vs obinutuzumab-clorambucilo, en pacientes con LLC en 1L y R/R, demostrando marcada superioridad para la combinación en estudio (SLP estimada a 2 años 60.8% vs 40.4%) y con buena tolerancia. Ublituximab es un nuevo anticuerpo monoclonal modificado por glicoingeniería para potenciar su citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y se une a un único epitope del CD20[45]. Umbralisib se encuentra a la fecha aprobado por FDA para pacientes con linfoma folicular y de la zona marginal previamente tratados, a dosis de 800 mg/día.

c) Células CAR-T

Lisocabtagene maraleucel (liso-cel) es una terapia celular en la cual las células T son tomadas de la sangre del paciente, modificadas genéticamente para producir receptores de antigénico quimérico (CAR), lo que posibilita su unión al CD19 y posterior eliminación de las células neoplásicas. Luego de una quimioterapia para deplecionar los linfocitos, el paciente recibe el liso-cel en infusión (inmunoterapia). Estudiada en LLC R/R en el estudio fase 1/2

TRANSCEND CLL 004, la cohorte monoterapia con seguimiento a 18 meses, reportó en 23 pacientes (todos tratados previamente con ibrutinib y 48% refractarios también a venetoclax) una tasa de RG de 82% y RC de 45%, con 75% de EMR indetectable en sangre periférica. Los EA grado 3/4 más frecuentemente reportados fueron anemia (78%), trombocitopenia (70%) y neutropenia (57%). Un 9% de los pacientes experimentó síndrome de liberación de citoquinas en grado 3, el cual fue manejado con tocilizumab, corticoides o ambos[46].

d) Combinaciones

En los últimos años, muchos estudios han comenzado a probar algunos NA en combinación, tanto en 1L como en R/R. La base racional para esas combinaciones es el diferente mecanismo de acción de las drogas combinadas, su actividad en diferentes compartimentos de células leucémicas, la sinergia demostrada en estudios pre-clínicos y la no superposición de sus perfiles de toxicidad.

El estudio CAPTIVATE explora la combinación de venetoclax e ibrutinib (ibrutinib 3 ciclos monoterapia, lo que provee un *debulking* efectivo y luego la combinación por 12 ciclos) en pacientes con LLC vírgenes de tratamiento. La randomización se basa en el estado de EMR luego de la terapia combinada: si EMR indetectable se randomiza a placebo o ibrutinib. En caso contrario, los pacientes continúan con la combinación o son randomizados a ibrutinib monoterapia[47].

En el estudio CLARITY, venetoclax más ibrutinib fueron administrados a 50 pacientes con LLC R/R (incluyendo del17p). Venetoclax se sumó 8 semanas después de la monoterapia con ibrutinib. El tratamiento con ibrutinib y venetoclax se basó en el tiempo para alcanzar la EMR indetectable. Los pacientes con EMR indetectable a 6 o 12 meses de la terapia combinada recibieron una terapia adicional de 6 o 12 meses. Las tasas de RG y RC resultaron mayores a las esperadas, aunque la EMR indetectable no fue claramente superior (RG 91% en pacientes en tratamiento o ya finalizado por protocolo y 48% con EMR4 en MO al mes 26)[48].

EL estudio fase 3 GLOW, evaluó la combinación de duración fija ibrutinib más venetoclax en pacientes con LLC ≥ 65 años o no aptos vs clorambucilo-obinutuzumab. Recientemente fueron presentados los siguientes resultados: con una mediana de seguimiento de 27.7 meses, ibrutinib más venetoclax reducen el riesgo de progresión o muerte en 78%, con mediana de SLP no alcanzada y con tasas de RC y EMR indetectable mayores y más duraderas[49].

El estudio Hovon 139/Give enroló pacientes con LLC previamente no tratados y no aptos para FCR. Todos recibían inducción con venetoclax-obinutuzumab y luego eran randomizados a 12 ciclos de venetoclax (rama A) o a venetoclax según EMR (sólo en pacientes con EMR detectable). Ambas estrategias resultaron con EMR indetectable mayor al 50% y ningún caso de progresión luego de un máximo de 24 ciclos.

Otras combinaciones en triplete que se están evaluando en LLC son: acalabrutinib-venetoclax-obinutuzumab y zanubrutinib-venetoclax-obinutuzumab.

Conflictos de interés: La autora declara haber recibido honorarios de parte de Abbvie, Janssen, Roche, Genzyme, Sandoz, Takeda y Astrazeneca por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías en las que ha participado.

Bibliografía

1. Zenz T, Mertens D, Kuppers R et al. From pathogenesis to treatment of CLL. Nat Rev Cancer. 2010;10:37-50.
2. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A et al. Genomic aberrations and survival in CLL. N Engl J Med. 2000;343:1910-1916.
3. Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO et al. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. Curr Dir Autoimmun. 2005;8:140-174.
4. Stevenson FK, Krysov S, Davies AJ et al. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2011;118:4313-4320.
5. Hanada M, Delia D, Aiello A et al. bcl-2 gene hypomethylation and high-level expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1993;82:1820-1828.
6. Fischer K, Bahlo J, Fink AM et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood. 2016;127:208-215.
7. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced CLL (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2016; 17:928-942.
8. Hillmen P, Robak T, Janssens A et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with CLL (COMPLEMENT 1): a randomized, multicentre, open-label phase 3 trial. Lancet. 2015; 385:1873-1883.
9. Robak T, Warzocha K, Govind Babu K et al. Ofatumumab plus fludarabine and cyclophosphamide in relapsed CLL: results from the COMPLEMENT 2 trial. Leuk Lymphoma. 2017;58:1084-1093.

10. Munir T, Brown J, O´Brien S et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Am J Hematol. 2019;94:1353-1363.

11. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated CLL. N Engl J Med. 2014; 371(3):213-223.

12. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with CLL. N Engl J Med. 2015;373:2425-2437.

13. Ibrutinib treatment in the first line setting for patients with CLL: up to 7 years of follow up in the Resonate-2 trial. Presentado por Ghia P. at 2021 European Hematology Association (EHA2021) Congress in June 2021. Available at EHA Open Access Library.

14. Shanafelt TD, Wang V, Kay NE et al. A randomized phase III study of ibrutinib (PCI-32765)-based therapy vs standard FCR chemoimmunotherapy in untreated younger patients with CLL: a trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912). Blood. 2018;132:LBA-4.

15. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. N Engl J Med. 2018;379:2517-2528.

16. Moreno C, Greil R, Demirkan F et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of CLL (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20:43-56.

17. Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med. 2014; 370:1101-1110.

18. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2019;381:432-43.

19. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J et al. Venetoclax in relapsed or refractory CLL with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2016;17:768-78.

20. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J et al. Venetoclax for patients with CLL with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. J Clin Oncol. 2018;36:1973-80.

21. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med. 2019;380:2225-36.

22. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M et al. Fixed-duration venetoclax-obinutuzumab for previously untreated patients with CLL: follow-up of efficacy and safety results from the multicenter, open-label, randomized, phase III CLL14 trial. J Clin Oncol. 2020;38:8027.

23. Kater A, Wu JQ, Kips T et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed CLL: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. J Clin Oncol. 2020 38:34, 4042-4054.

24a. Sharman J, Egyed M, Jurczak W et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzmab for treatment-naive CLL (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020 Apr 18;395(10232):1278-1291.

24b. Ghía P, Pluta A, Wach M et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory CLL. J Clin Oncol. 2020 38:25, 2849-2861.

24c. Byrd J, Hillmen P, Ghia P et al. First results of a head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated CLL. J Clin Oncol. 2021 39:15_suppl, 7500-7500.

25. Anderson MA, Huang D and Roberts A. Targeting BCL2 for the treatment of lymphoid malignancies. Semin Hematol. 2014; 51: 219-227.

26. Czabotar PE, Lessene G, Strasser A et al. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. Nat Rev Mol Cell Biol. 2014; 15: 49-63.

27. Marini B, Samanas L y Perissinotti A. Expanding the armamentarium for chronic lymphocytic leukemia: A review of novel agents in the management of chronic lymphocytic leukemia. J Oncol Pharm Pract. 2017 Oct;23(7):502-517.

28. Lampson BL, Kasar SN, Matos TR et al. Idelalisib given front-line for treatment of chronic lymphocytic leukemia causes frequent immune-mediated hepatotoxicity. Blood. 2016;128(2):195-203.

29. European Medicines Agency. EMA reviews cancer medicine Zydelig. https://wwwe- maeuropaeu/en/news/ema-reviews-cancer-medicine-zydelig 2016. (accessed: 11/02/2019). 2016.

30. Brown JR, Byrd JC, Coutre SE et al. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110delta for R/R CLL. Blood. 2014;123(22):3390-3397.

31. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al: Idelalisib and rituximab in relapsed CLL. N Engl J Med. 370:997-1007, 2014.

32. Eyre T, Lamanna N, Roeker L et al Comparative analysis of targeted novel therapies in R/R CLL. Haematológica. 2021; 106:284-287.

33. Mato AR, Hill B, Lamanna N et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in CLL: results from a multicenter study of 683 patients. Ann Oncol. 2017; 28:1050-1056.

34. Byrd JC, Wierda W, Davids M et al. Durability of response to venetoclax in patients with CLL R/R to ibrutinib and/or idelalisib. J Clin Oncol. 2018 36:15_suppl, 7512.

35. Rogers KA, Thompson P, Allan J et al. Phase II study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with R/R CLL. Haematologica. 2021 Sep 1;106(9):2364-2373.

36. Kater AP et al. Five-Year Analysis of Murano Study Demonstrates Enduring uMRD in a Subset of R/R CLL Patients Following Fixed-Duration VenR Therapy. ASH 2020: oral presentation 125.

37. Thompson MC et al. Venetoclax Re-Treatment of CLL Patients after a Previous Venetoclax-Based Regimen. ASH 2020: poster presentation 3136.

38. Mato AR, Roeker L, Jacobs R et al. Assessment of the Efficacy of Therapies Following Venetoclax Discontinuation in CLL Reveals BTK Inhibition as an Effective Strategy. Clin Cancer Res. 2020; 26:3589-3596.

39. Lew TE et al. iBTK therapy is effective in patients with CLL resistant to Venetoclax. EHA library 2020: poster presentation EP686.

40. Lin VS, Lew T, Handunnetti S et al. BTK inhibitor therapy is effective in patients with CLL resistant to venetoclax. Blood. 2020; 135:2266-2270.

41. Mato A, Shah N, Jurczak W y col. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. Lancet. 2021, 397; 892-901.

42. Allan JN, Patel K, Mato A et al. Ongoing results of a phase 1b/2 dose-escalation and cohort-expansion study of the selective, noncovalent, reversible Bruton's tyrosine kinase inhibitor, vecabrutinib, in B-cell malignancies. Blood. 2019;134 (suppl_1; abstr 3041).

43. Flinn I, Hillmen P, Montillo M. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. Blood. 2018;132(23):2446-2455.

44. Mato A, Ghosh N, Schuster S et al. Phase 2 study of the safety and efficacy of umbralisib in patients with CLL who are intolerant to BTK or PI3Kδ inhibitor therapy. Blood. 2021; 137 (20): 2817-2826.

45. Gribben J, Jurczak W, Jacobs R et al. Umbralisib Plus Ublituximab (U2) Is Superior to Obinutuzumab Plus Chlorambucil (O+Chl) in Patients with Treatment Naïve (TN) and Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results from the Phase 3 Unity-CLL Study. Blood. 2020; 136 (Supplement 1): 37-39.

46. Siddiqi T, Soumerai J, Dorritie K et al. Updated Follow-up of Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Treated with Lisocabtagene Maraleucel in the Phase 1 Monotherapy Cohort of Transcend CLL 004, Including High-Risk and Ibrutinib-Treated Patients. Presentation 546, 62nd ASH Annual Meeting, December 5-8, 2020.

47. Ghia P, Allan J, Siddiqi T et al. Fixed-duration (FD) first-line treatment (tx) with ibrutinib (I) plus venetoclax (V) for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): Primary analysis of the FD cohort of the phase 2 captivate study. J Clin Oncol, Volume 39, Issue 15_suppl

48. Munir T, Boucher R, Webster N et al. Continued Long Term Responses to Ibrutinib + Venetoclax Treatment for Relapsed/Refractory CLL in the Blood Cancer UK TAP Clarity Trial. Presentation 124, 62nd ASH Annual Meeting, December 5-8, 2020.

49. Kater A et al. Fixed duration ibrutinib and venetoclax (I+V) versus chlorambucil plus obinutuzumab (Clb+O) for first-line (1L) chronic lymphocytic leukemia (CLL): primary analysis of the phase 3 GLOW study. P205-2, EHA 2021 Congress, 9-17 June 2021

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.

NGS primeros pasos en la experiencia Argentina

NGS first steps in the Argentine experience

Asinari, Mariana[1]; Lincango Yupanki, Marco[2]

[1] Laboratorio de Hematología, Oncología y Genética, Hospital Privado Universitario de Córdoba
[2] Laboratorio de Genética Hematológica, Instituto de Medicina Experimental (IMEX-CONICET) / Academia Nacional de Medicina

mariana.asinari@hospitalprivadosa.com.ar
marianaasinari@hotmail.com
lincango_marco@hotmail.com

SINDROMES MIELODISPLASICOS

Subcomisión de Síndromes Mielodisplásicos

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 186-194
Octubre 2021

Palabras claves: NGS, secuenciación, variante.

Keywords: NGS, sequencing, variant.

Resumen

La tecnología de secuenciación masiva paralela, conocida como secuenciación de segunda generación (en inglés *next-generation sequencing*, NGS) comienza a implementarse en laboratorios especializados como una práctica de rutina en diversas áreas. La hematología es una de ellas, por ejemplo, en neoplasias mieloides mediante la estrategia de secuenciación de paneles de genes involucrados en múltiples procesos celulares. Un grupo de profesionales de la Argentina nos unimos para realizar una red colaborativa y combinar esfuerzos, es decir reunir datos con el fin de generar trabajos científicos. En este grupo, además, se planteó la generación de un informe común, más allá de las distintas plataformas utilizadas a lo largo del país, para reflejar la información de manera precisa, completa y bajo guías internacionales. Nuestro desafío fue la unificación de criterios para estandarizar el contenido del informe de laboratorio que se entrega a médicos y pacientes.

Abstract

The technology of massive parallel sequencing, known as next-generation sequencing (NGS), is beginning to be implemented in specialized laboratories as a routine practice in several areas. Hematology is one of this, for example, in myeloid neoplasms, through a strategy by sequencing panels of genes involved in multiple cellular processes. A group of professionals from Argentina have we joined together to create a collaborative network and combine efforts, that is, to gather data in order to generate scientific work. In this group, we also proposed the generation of a common report, beyond the different platforms used throughout the country, in order to reflect the information in an accurate and complete manner and under international guidelines. Our challenge was the unification of criteria to standardize the content of the laboratory report given to physicians and patients.

Introducción

En la última década la tecnología de secuenciación de segunda generación (en inglés *next-generation sequencing,* NGS), ha abierto las puertas para estudiar al ácido desoxirribonucleico (ADN) de otra manera, ya que permite elevar el número de moléculas analizadas por su capacidad de secuenciación a gran escala. Ello significa un alto rendimiento considerado una ventaja y la generación de un alto número de datos a procesar, para los cuales se necesitan plataformas de análisis desde el punto de vista informático, considerado esto como una limitación. En el contexto de patologías mieloides, en el pasado, se estudiaban regiones concretas del ADN por el método Sanger o por reacción en cadena de la polimerasa, ahora con el advenimiento de la tecnología NGS se pueden analizar múltiples regiones a la vez y hasta genes de manera completa, los cuales poseen implicancia clínica en estas neoplasias. Este hallazgo innovador nos sitúa en otra era del conocimiento, ya que se tiene acceso al estudio de múltiples genes cuya participación en el proceso tumoral antes se desconocía y con ello el desafío de los profesionales que los llevan a cabo e interpretan[1,2].

Integración del Grupo de Trabajo Argentino con plataformas NGS

En el país existen diversas plataformas para desarrollar estudios de NGS que incluyen distintos equipamientos, metodologías, análisis de datos bioinformáticos para realizar un panel de genes mediante esta tecnología. Cuando un grupo de profesionales de laboratorios que desarrollamos estos estudios nos propusimos unirnos para recopilar datos de paneles de genes de neoplasias como leucemias mieloides agudas (LMA), síndromes mielodisplásicos (SMD) y síndromes de superposición SMD/neoplasias mieloproliferativas, con foco en leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y trabajar de manera multicéntrica, comenzamos a consensuar el desarrollo de un modelo de informe y allí se plantearon varios puntos a discutir. Uno de ellos era qué contenido debía poseer un informe de NGS para que fuera completo y preciso, es decir, brindar la información necesaria. En este contexto comenzamos a trabajar en el eje principal que debía tener el informe, qué contenido indefectible debía poseer para estar de acuerdo con las guías internacionales y tener claridad[3,4].

Datos del paciente

Entre los puntos que debía contener el informe surgieron los datos del paciente y la discusión sobre el tipo de muestra que se puede utilizar, ya sea médula ósea (MO) o sangre periférica (SP) para un estudio de esta naturaleza de carácter somático, en neoplasias de origen mieloide como LMA, SMD y neoplasias mieloproliferativas incluyendo LMMC. Este grupo de enfermedades poseen alteraciones genéticas en las células somáticas y algunas de ellas incluso se encuentran a nivel germinal. Hay estudios publicados sobre la correlación que estos dos materiales poseen[5,6]. En general tienen buena concordancia cuando la SP es un reflejo de la MO, pero si la celularidad varía entre un compartimento y el otro es posible que afecte el perfil de las variantes encontradas. Esto es debido a que las alteraciones se encuentran en células primitivas tanto como en las células diferenciadas de neoplasias mieloides, es decir, se presentan a lo largo del linaje mieloide pero no así en el linaje linfoide. Se cree que las frecuencias alélicas de las variantes (VAF por su sigla en inglés) se modifican si el porcentaje de linfocitos aumenta por encima de un 20% en el recuento sanguíneo[6]. Por lo que las frecuencias alélicas de las variantes se presentarían en mayor contenido en médula ósea. Por otro lado, en SP se enriquecerían las variantes involucradas en las vías de transducción de señales y en MO lo harían las variantes conductoras (sigla en inglés drivers). El uso de SP en paneles de genes implicados en neoplasias mieloides podrían utilizarse para aquellas enfermedades del tipo crónicas y en leucemias agudas con un número suficiente de células blásticas para que el análisis sea representativo[7,8].

Otro aspecto que es de gran importancia para quienes realizamos este estudio es la fecha de nacimiento del paciente, ya que con ella podemos conocer el grupo etario del mismo. Recordemos que a medida que se incrementa la edad la probabilidad de encontrar variantes aumenta con cada década de vida a partir de los 40 años[9].

El diagnóstico presuntivo es otro de los puntos de mayor interés en este apartado, ya que conocer la hematología del paciente en SP y MO nos ayuda a ver cómo estamos posicionados frente a la solicitud del panel de parte del facultativo, por ejemplo, si el proceso es agudo o crónico. En el caso de ser agudo la información del extendido de médula ósea y

citometría de flujo son muy importantes y toda otra información como citogenética y biología molecular nos ayuda a correlacionar los hallazgos en el panel. Además, cuando se analizan variantes en esta clase de estudios las plataformas bioinformáticas que se utilizan categorizan el filtrado de acuerdo con la patología del paciente, incluso brindan información frente a drogas accionables.

Metodología

La metodología para desarrollar el estudio de genes es variada, ya que implica las estrategias de secuenciación con las cuales se puede abordar el estudio de genes implicados en neoplasias mieloides, las plataformas que comercialmente están disponibles en el mercado y los métodos de enriquecimiento que se pueden utilizar para lograr la cobertura óptima de genes o regiones de interés específicas. Este apartado debe ser también incluido dentro del informe, ya que aporta al lector las características principales del estudio.

Para comenzar a hablar con respecto a las estrategias de secuenciación en este apartado hay que realizar tres divisiones principales, la secuenciación genómica completa (en inglés *Whole genome sequencing*), la secuenciación del exoma completo (en inglés *Whole exon sequencing*) y los paneles de genes. Estas tres variantes poseen distintas características útiles dependiendo la aplicación clínica del ensayo. Una de estas características es la profundidad del estudio, conocida también como cobertura vertical, es decir la cantidad de lecturas o veces que se secuencia una región en particular (en general se expresa en x). Otra característica es la cobertura horizontal, es decir, cuántas regiones del genoma se cubren en el estudio.

La secuenciación genómica comprende el estudio de todo el genoma y analiza secuencias codificantes y no codificantes. Detecta variantes constitucionales, como variantes de nucleótido simple, inserciones/deleciones (indels), variantes en el número de copias (CNV por sus siglas en inglés *Copy Number Variation*) como traslocaciones y posee una sensibilidad del 15-20% y baja longitud de lecturas. Este tipo de secuenciación de muy baja incorporación en la rutina clínica se utiliza generalmente en investigación y para el estudio de variantes germinales[10].

El exoma clínico comprende, aproximadamente, 1 a 2% del genoma, pero contiene alrededor del 85% de las variantes que causan enfermedades reconocidas. El exoma clínico analiza secuencias codificantes de aproximadamente 22000-25000 genes y se extiende en un número reducido de nucleótidos sobre los intrones. Detecta variantes de expresión más baja pero no puede detectar traslocaciones y posee dificultad en detectar inserciones y/o deleciones de gran tamaño y se pueden encontrar zonas de baja cobertura. Esta opción suele sugerirse frecuentemente para el estudio de variantes germinales o constitucionales en donde el diagnóstico presuntivo guía la selección de los genes a analizar, mediante las estrategias bioinformáticas pertinentes[11].

La última estrategia para comparar son los paneles de genes que están dirigidos a genes implicados en enfermedades conocidas. Detectan variantes somáticas puntuales, inserciones y deleciones pequeñas, variantes estructurales dependiendo del diseño del panel y variaciones en el número de copias (CNV) dependiendo del análisis bioinformático. Se puede alcanzar una mayor profundidad vertical comparado a las dos estrategias anteriores, ya que las zonas de estudio del genoma son acotadas y se realiza el análisis bioinformático con mayor rapidez. Esta metodología es la más utilizada en patologías mieloides, ya que la profundidad alcanzada permite la detección de variantes en clones de células somáticas que se encuentran en bajo porcentaje o con baja frecuencia alélica.

Dentro del apartado de metodología que debe incluir el informe hay que destacar las plataformas comerciales que se utilizan para esta práctica. Hay dos grandes grupos, las ópticas y las que no lo son. En general las plataformas ópticas usan imágenes para detectar e identificar los nucleótidos que se incorporan mediante la secuenciación por síntesis, que posee el mismo principio utilizado en la secuenciación tradicional del método Sanger, la cadena de ADN a secuenciar sirve como molde y una enzima polimerasa sintetiza la cadena complementaria. Esta secuenciación genera millones de cadenas distintas simultáneamente en paralelo de forma masiva. La información generada se traduce en datos que luego deben ser procesados. Dentro de las plataformas ópticas que utilizan la secuenciación por síntesis se pueden encontrar equipamientos de diversas clases, algunos de ellos son la plataforma Illumina o la plataforma Roche Diagnostics. Las plataformas no ópticas utilizan también la secuenciación por síntesis,

pero la diferencia con respecto a las ópticas es que la identificación de la base secuenciada se basa en la detección de un cambio de voltaje de una placa semiconductora cuando se produce la liberación de un ion hidrógeno del grupo oxidrilo durante la formación del enlace fosfodiéster cuando se incorpora el nucleótido a la cadena creciente. Un ejemplo de ello es la plataforma Ion Torrent (PGM Life Technologies)[12].

El próximo dato que debe contener un informe de NGS es el método de enriquecimiento que se utilizó en el análisis, es decir cómo se logra aumentar o ampliar el caudal de regiones que se van a secuenciar, situación que ocurre con panales de genes. Esto ayuda a aumentar la cobertura de regiones de estudio y que se encuentre uniformidad en el número de lecturas.

Hay diferentes métodos de enriquecimiento, uno de ellos es la reacción en cadena de la polimerasa (en inglés PCR), que es el método convencional con el cual se vale la biología molecular para ampliar el número de copias de una región de interés, es decir copiar muchas veces un fragmento de ADN. Aquí se utiliza para NGS y las ventajas que presenta es que se vale de menor cantidad de ADN de partida que los otros métodos de enriquecimiento que vamos a explicar a continuación, pero también posee desventajas, ya que se pueden producir dímeros de cebadores (inglés *primers*), productos incompletos de amplificación o amplificaciones no específicas. Otro problema que se puede presentar son errores que origina la enzima polimerasa al copiar la cadena. Además, para este tipo de enriquecimiento hay que tomar en cuenta el tamaño en pares de bases que se quiere amplificar o si la muestra proviene de un taco de biopsia embebido en parafina, ya que esta técnica degrada el ADN. La ventaja es que la cobertura que genera el enriquecimiento por PCR es homogénea de manera horizontal[12].

El otro método de enriquecimiento es el de captura híbrida, que en general se desarrolla en solución, pero también los hay en fase sólida (las sondas de hibridación se alojan en micromatrices). Este método de enriquecimiento en general llega a capturar el 90% de las zonas de interés, es decir un enriquecimiento muy alto. Consiste en fragmentar el ADN mediante métodos mecánicos (sonicar) o enzimáticos para luego preparar bibliotecas e hibridarlas con sondas marcadas específicas de las regiones a secuenciar. La desventaja es que requiere una cantidad mayor de templado, es decir de ADN, con respecto al método de enriquecimiento por PCR, dato no menor cuando se trabaja en biopsias embebidas en parafina. Esta técnica requiere mayor tiempo de mesada en el laboratorio, ya que se fragmenta el ADN, se hibridan las sondas y luego lleva varias etapas de lavado. Este tipo de enriquecimiento en general es muy utilizado en las estrategias de secuenciación exómica y en paneles con un elevado número de regiones de análisis. Otra observación es que las regiones con elementos repetitivos pueden ser zonas de dificultad porque no se asignan de manera exclusiva[13].

El último método de enriquecimiento es el de sondas de circulación selectiva, que es una mezcla entre captura híbrida y PCR, ya que utilizan la fragmentación del ADN de molde y sondas de ADN de simple cadena, los cuales poseen dos secuencias complementarias a la región de interés y están separadas por una región enlazadora. El espacio entre las secuencias flanqueantes se cierra sólo cuando la sonda se une a la región de interés generando una molécula circular que puede amplificarse selectivamente por PCR. Las sondas pueden ser variadas de acuerdo con la región de interés y biotiniladas para luego ser capturadas. Así los fragmentos de ADN que no son circularizados se eliminan y sólo se obtienen las regiones de interés. En general este método no es recomendable para muestras de tejido embebido en parafina, más allá de que utilice poco ADN como material de partida. Posee alta especificidad y cobertura[14,15].

Paneles comerciales versus diseño propio

Otra información que debe contener un informe de secuenciación mediante NGS es detallar qué tipo de panel utilizamos, comercial o de diseño propio (*customizados*). Los paneles comerciales no requieren diseño, ya que el mismo fue realizado por la empresa de origen, por ello están optimizados teóricamente, pero sí requieren una etapa de comprobación y validación en cada laboratorio, ya que en general poseen múltiples pasos en donde cada uno de ellos debe ser seguido exactamente como lo aconseja el fabricante. Aunque el comerciante garantiza su reproducibilidad, cada laboratorio debe contar con un tiempo de prueba y puesta a punto debido a ajustes en el equipamiento, adaptación del procedimiento de mesada, capacitación de los profesionales que lo

realizan y, muy importante, que el procedimiento arroje un resultado sensible y exacto. En general las empresas que comercializan este tipo de análisis poseen un equipo de soporte técnico que acompaña en esta etapa de comprobación y validación. La desventaja de los paneles comerciales es que en general no hay opciones de modificar el diseño del fabricante, es decir agregar o quitar genes o regiones dentro de los mismos (cuando hablamos de genes son regiones codificantes de un gen).

Con respecto a los paneles de diseño propio se requiere específicamente en esta etapa seleccionar los genes a incluir de acuerdo a qué patologías está dirigido el panel, es decir conocer qué uso se le va a dar al mismo. Hay que disponer de un conocimiento amplio de la bibliografía que puede modificarse en función del tiempo. Se pueden secuenciar los genes de manera completa o las regiones comúnmente llamadas calientes (en inglés *hot spot*), en donde se encuentran las variantes de significado clínico. Hay que tener en cuenta que en las neoplasias mieloides están involucrados genes que deben secuenciarse de manera completa, ya que las variantes pueden estar alojadas a lo largo de todo el gen, pero hay otros donde esto no es necesario. También hay que seleccionar qué tipo de variantes puede detectar el panel, lo que dependerá del tipo panel que se diseñe y del análisis bioinformático que se disponga. En general estos paneles conllevan mayor tiempo de optimización y validación del diseño, pero ofrecen flexibilidad a la hora de incorporar o quitar genes o regiones en particular del panel[16].

Panel ideal

Las neoplasias mieloides son patologías clínicamente heterogéneas entre sí, ya que conforman un espectro muy diverso, pero comparten similitudes desde el punto de vista molecular. Poseen hematopoyesis inefectiva originada en una célula madre/progenitora o varias de ellas. La mayoría comparte variantes en genes comunes, por ello en general se utiliza un mismo panel para todas ellas. Esto por un lado genera una ventaja desde el punto de vista metodológico, porque con un mismo panel se puede estudiar la mayoría de estas neoplasias, pero por otro lado es una desventaja, ya que el diseño debe ser abarcativo para que sea común a todas, además debe poseer valor diagnóstico, pronóstico y/o predictivo. Por ello, para que un panel se considere ideal debería cumplir ciertos requisitos. El primero de ellos es que el diseño debe ser clínicamente relevante para todas las patologías con las que se lo utilice, es decir las regiones que incluya deben ser revisadas periódicamente en la literatura. Segundo, la química del panel debería poder incluir todas las regiones relevantes, ya que con algunos paneles se hace dificultoso el análisis en zonas ricas en nucleótidos G-C. Tercero, debería poder detectar inserciones o deleciones (indels) largas, ya que en la mayoría de ellos se valen del análisis bioinformático para detectarlas. Cuarto, debería poder analizar todo tipo de variantes, ya sea puntuales, inserciones y deleciones, variaciones en el número de copias, expresión génica y reordenamientos genéticos. Quinto, el tiempo de entrega de los resultados debería cumplimentar las recomendaciones de las guías internacionales[3]. Sexto, el análisis debería ser interpretado por profesionales con experiencia hematológica y genética. Todos estos requisitos en la actualidad son difíciles de cumplimentar con un mismo panel de genes, por ello en el laboratorio aún se siguen utilizando diferentes técnicas para llegar a este estándar, hay muchos desafíos por delante para llegar al panel ideal[17].

Análisis de datos

El análisis de datos es el proceso final de NGS, en donde a partir de éste se detectan las variantes y se confecciona el resto del informe, e involucra tres pasos fundamentales que vamos a analizar a continuación. El primer paso, es el análisis primario que realizan los equipos de NGS, es decir las imágenes ópticas o cambios de voltaje generados, dependiendo del equipo que se utilice que se traducen en bases de nucleótidos, este proceso se conoce como llamada de las bases (sigla en inglés *base calling*), así se sabe cómo están formadas las cadenas, nucleótido a nucleótido. Hay que considerar que en NGS, en general, las cadenas secuenciadas son de menor longitud en pares de bases (a menudo de 50 a 400 pb) comparadas con la longitud que se puede alcanzar a secuenciar con el método Sanger. Luego sigue el análisis secundario que consta del alineamiento de todas esas lecturas de cadenas contra el genoma de referencia, es decir se busca la posición de esas cadenas dentro del genoma humano, aquí es donde se genera un archivo llamado "fastq" y, una vez realizado esto, se ordena cada cadena de secuencia con su coordenada genómica generando un archivo

conocido como "bam". Posteriormente se realiza el análisis de todas las lecturas buscando concordancia con la secuencia de referencia, o cambios de nucleótidos, pérdidas, ganancias, etc. Este proceso es el llamado de variantes donde se genera un archivo vcf, el cual depende estrictamente de la profundidad en que fueran leídas las regiones, mayor profundidad, mayor número de veces es leída una variante.

Luego sigue el análisis terciario donde, a partir del llamado de variantes, se anotan las mismas. Esta anotación proporciona más información sobre las variantes, ubica dónde se encuentran, es decir dentro de un exón (secuencia codificante) o un intrón (secuencia no codificante), si producen cambio de aminoácido en la proteína, si se encuentran en bases de datos, predicción de la variante con respecto a la clínica, si es patogénica o benigna de acuerdo al impacto del cambio en la estructura de la proteína[4]. Con ello ya nos introducimos en la categorización de las variantes.

En general, cuando ya se ha finalizado la anotación de variantes es que comienza un filtrado técnico donde hay que analizar si ha habido regiones de ruido o con errores de alineación o artefactos de secuenciación. Es decir, quedarnos con las regiones de calidad sin dejar de revisar las regiones de baja confidencia.

Luego los pasos siguientes están relacionados con la frecuencia alélica de las variantes somáticas, en general se informan variantes con frecuencias alélicas de 5% o mayores, con una profundidad de 500 lecturas, es decir la región ha sido leída 500 veces y en 25 de ellas se detectó la variante.

Después se corrobora la frecuencia poblacional de las variantes en bases de datos poblacionales sanas como gnomAD, una extensión del *Exome Aggregation Consortium* (ExAC), que es el repositorio de datos más completo y curado, que contiene datos de más de 125.000 exomas y 15.000 genomas. La frecuencia de las variantes a informar se debe encontrar en menos del 1% de población sana[18].

Luego comienza la asociación o no a patogenicidad, que en este tipo de paneles de genes específicos se basa en causalidad de enfermedad debido a que la interpretación de una variante somática debe ser orientada a la atención clínica del paciente. Entonces hay que buscar las variantes en bases de datos clínicas, bases de datos de accionabilidad a drogas, bases de datos que proporcionen información sobre qué cambio genera la variante en la estructura proteica. Existen bases de datos que mediante algoritmos *in silico* predicen qué le ocurre a la proteína.

Además, el cuerpo del informe debe incluir cierta información estrictamente necesaria, como dónde se encuentra la variante, es decir el gen, el exón, el transcripto, esta información es útil si se quiere luego estudiar la variante por otro método de análisis, porque puede haber varios transcriptos de una secuencia. Otra información de la variante propiamente dicha, es el cambio de aminoácido que genera, además la profundidad, es decir cuántas veces ha sido leída la región adonde se encuentra, en cuantas lecturas se ha encontrado la variante y si ha sido registrada en bases de datos como COSMIC que es una base asociada a cáncer, la cual es un archivo público que recoge literatura médica y mutaciones somáticas descubiertas en cáncer humano de estudios de secuenciación del genoma completo, procedentes de muestras del tejido canceroso. Existe otra base de datos llamada dbsNP (en inglés *Single Nucleotide Polymorphism Database*), que es un archivo público de variantes del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI) y el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano, donde también están registradas las variantes.

Otra información que debería tenerse en cuenta cuando se anotan y reportan variantes genéticas es que hay que citarlas en base al comité de nomenclatura HGNC (HUGO *Gene Nomenclature Committee* siglas en inglés y http://www.genenames.org, HGVS, http://www.hgvs.org) que es responsable de aprobar símbolos y nombres únicos para loci humanos, incluidos genes que codifican proteínas, RNA no codificante y seudogenes, para permitir una comunicación científica inequívoca, es decir para que sean anotadas de la misma manera en cualquier tipo de informe genético, de modo tal que si se buscan en bases de datos puedan ser halladas[19].

Con respecto a las variantes sospechadas de pertenecer a la línea germinal existe un criterio mediante la frecuencia alélica. En regla general una variante encontrada en el 50% de las lecturas se considera en estado heterocigota y una en el 100% de las lecturas en estado homocigota. Pero este criterio en poblaciones de células somáticas, como es en este caso el estudio de paneles de genes en donde se buscan variantes que ocurren luego del nacimiento de un individuo y que son ocasionadas por errores en la

replicación del ADN, en su reparación o agresiones ambientales, es muy subjetivo, ya que depende de la conformación del tejido tumoral, debido a que el mismo puede estar representado por número variable de clones celulares que poseen o no la variante en cuestión, es decir puede existir gran diversidad. En general, cuando esto ocurre se aconseja realizar el estudio de la variante en un tejido normal del individuo en conjunto con asesoramiento genético y bajo consentimiento informado[19].

El orden en que se informen las variantes debe ser con respecto a su importancia clínica, es decir se deben informar primero las variantes de gran importancia, luego las variantes de posible importancia clínica seguido de las de significado desconocido y no es recomendable incluir variantes benignas o probablemente benignas. De ser posible se debe incluir evidencia con citas bibliográficas concernientes.

Además, es recomendable que el análisis se lleve a cabo por profesionales calificados con conocimiento en genética y neoplasias hematológicas, ya que las variantes reportadas deben ser cuidadosamente revisadas en un contexto completo, con la mayor cantidad de datos del paciente que sea posible, su historial clínico, su hematología periférica, recuento de médula ósea, análisis de biopsia ósea, cariotipo, y otras técnicas moleculares, etc. si existieran.

Interpretación clínica

Las variantes encontradas en un estudio de paneles de genes pueden establecer diagnóstico, pueden influir en el pronóstico de la enfermedad de un paciente o pueden ser de impacto en las decisiones clínicas, dependiendo de la evidencia disponible con respecto a si las variantes predicen sensibilidad, resistencia o toxicidad a una terapia existente, etc. Es decir, incluyen acciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. Debido a ello el Colegio Americano de Patología ha propuesto categorizar a las variantes en cuatro niveles debido a su impacto clínico (Tier). El nivel uno está compuesto por variantes con fuerte significancia clínica y son las variantes que predicen respuesta o resistencia a terapias aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) o terapias basadas en estudios aprobados con consenso de expertos para un tipo específico de tumor en particular. El nivel dos está compuesto por variantes con un potencial significado clínico, es decir, que predicen respuesta o resistencia a terapias aprobadas por la FDA o sociedades profesionales para un tipo de tumor diferente o que muestren importancia terapéutica plausible basada en estudios preclínicos. El nivel tres se refiere a variantes de importancia clínica desconocida y el nivel cuatro variantes consideradas benignas o probablemente benignas. Hay que tener en cuenta que las variantes somáticas en el contexto de una enfermedad clonal son variadas y que la interpretación clínica que se les otorga depende de las variantes con las cuales coexisten[19-21].

Primeros datos encontrados en experiencia multicéntrica utilizando paneles de genes

En esta primera experiencia multicéntrica se incluyeron 165 pacientes adultos con neoplasias mieloides: 51 pacientes diagnosticados con SMD, 24 con LMMC y 90 con LMA. Se identificaron un total de 466 variantes (84 en SMD, 89 en LMMC y 293 en LMA) y, al menos una de ellas fue identificada en el 75%, 92% y 97% de los pacientes, respectivamente.

El grupo SMD mostró una mediana de 2 (1-3) variantes por paciente con una frecuencia alélica (VAF) de 0.35 (0.19-0.47) versus 4 (3-5) variantes por paciente y un VAF de 0.47 (0.42-0.49) en LMMC; mientras que en LMA la mediana fue de 3 (2-5) variantes por paciente y un VAF de 0.40 (0.26-0.46). En SMD los genes alterados con mayor frecuencia fueron *TET2* (24%), *DNMT3A* (21%), *RUNX1* (16%), *ASXL1* (16%), *TP53* (13%) y *SF3B1* (13%). Mientras que, en LMMC fueron *TET2* (50%), *SRSF2* (38%), *ASXL1* (29%), *CBL* (25%), *NRAS* (17%) y *RUNX1* (17%). En LMA los genes más afectados fueron *DNMT3A* (31%), *NPM1* (27%), *TET2* (23%), *FLT3* (21%) y *RUNX1* (17%), reflejando una frecuencia acumulada del 64%.

El análisis comparativo entre neoplasias mostró que el diagnóstico de LMMC se asocia con la presencia de variantes en *CBL* (P=0.0056), *TET2* (P=0.024) y *SRSF2* (P=0.035); mientras que, con LMA presentan un enriquecimiento de variantes en los genes *NPM1* (P=0.00001), *FLT3* (P=0.0002) e *IDH1* (P=0.018). Gracias a la recopilación de datos clínicos y que la población de pacientes con LMA representaba la patología con mayor número de pacientes, se pudieron establecer ciertas asociaciones con parámetros clínicos y en términos de sobrevida global en esta patología en particular. Entre ellos, se observó que el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

(TCPH) fue beneficioso en términos de sobrevida global en pacientes LMA <65 años con hallazgos moleculares adversos, de acuerdo con la clasificación de ELN17 (38 vs 3 meses, P=0.003) y con variantes en *DNMT3A-TET2-ASXL1* (DTA) (29 vs 12 meses, P=0.026).

La casuística actual representa la primera experiencia de nuestro medio, reuniendo datos obtenidos mediante la tecnología de NGS que supera el centenar de pacientes con neoplasias mieloides.

Conclusión

Con la llegada de la tecnología NGS al laboratorio hoy se dispone de mayor caudal de información que la alcanzada anteriormente con otras metodologías en patologías de origen mieloide. La utilización de secuenciación de segunda generación o secuenciación masiva paralela en el laboratorio de rutina ha puesto en evidencia la importancia en el conocimiento de los procesos que utiliza esta práctica. Uno de ellos es el análisis bioinformático con la interpretación y anotación de variantes, posteriormente la confección de informes de estos estudios que abarcan múltiples genes. Ello ha replanteado cómo se traslada esa información a médicos y a pacientes, ya que debe ser comprensible para todo aquél que tenga acceso. Esto genera un desafío desde el laboratorio a la hora de emitir un informe y nos obliga a estar actualizados, ya que la bibliografía se renueva diariamente. Por todo esto es necesario establecer un consenso en la clasificación, interpretación y anotación de variantes somáticas en patologías mieloides. El estudio de genes en patologías mieloides implica diagnóstico, pronóstico y tratamiento. La metodología NGS es muy informativa si se conoce el contexto, es decir si poseemos información clínica y de otros estudios de laboratorio para correlacionar las variantes halladas. Otro desafío en esta era es poseer el conocimiento de la implicancia clínica de las variantes. Por ello se debe conocer los efectos que causan las mismas, es decir qué mecanismos de acción utilizan, qué es lo que se está intentando dilucidar, mediante estudios multidisciplinarios y es una condición que el profesional que realiza estos estudios debe poseer. El perfil mutacional en patologías mieloides es complejo y heterogéneo, por ello la interacción entre las variantes también es clave, pero dentro de un contexto no se debe dejar de lado el resto de la información obtenida por otras metodologías, ya que todo forma parte de la arquitectura genómica del cáncer.

Los estudios multicéntricos e interdisciplinarios favorecen no sólo la recopilación de datos, sino también el intercambio de experiencia al momento de interpretarlos. Esperamos, en un futuro cercano, incrementar este trabajo colaborativo preliminar a fin de confirmar nuestros hallazgos y estandarizar la confección del informe de NGS en neoplasias mieloides. Esta tarea ya se ha realizado en algunos países a nivel general para análisis del tipo germinal y es nuestro desafío realizarlo hoy en nuestro medio para análisis del tipo somático.

Agradecimiento: a quienes han hecho posible esta publicación: Belli Carolina, Jauk Federico, Bender Andrea, Rahhal Marilina, Cuello, María Teresa, Garcia Rivello Hernán, Zubieta Martin, Torreguitart Federico, Mela Osorio María José, Perusini Agustina, Castro María Belén, Navickas Alicia, Zanella Lorena, Basquiera Ana Lisa, Arbelbide Jorge, Giere Isabel, Agriello Evangelina.

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

Bibliografía

1. Cancer Genome Atlas Research Network, Ley TJ, Miller C y col. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2013; 368:2059-74.
2. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L y col. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2016; 374: 2209-2221.
3. Döhner H, Estey E, Grimwade D y col. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017; 129:424-447.
4. Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P y col. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. Genet Med. 2013; 15:733-47.
5. Thomas M, Sukhai MA, Zhang T. Integration of Technical, Bioinformatic, and Variant Assessment Approaches in the Validation of a Targeted Next-Generation Sequencing Panel for Myeloid Malignancies. Arch Pathol Lab Med. 2017; 141:759-775.
6. Kluk MJ, Lindsley RC, Aster JC y col. Validation and Implementation of a Custom Next-Generation Sequencing Clinical Assay for Hematologic Malignancies. J Mol Diagn. 2016; 18:507-15.
7. Lucas F, Michaels PD, Wang D y col. Mutational analysis of hematologic neoplasms in 164 paired peripheral blood and bone marrow samples by next-generation sequencing. Blood Adv. 2020; 4:4362-4365.
8. Northrup V, Maybank A, Carson N y col. The Value of Next-Generation Sequencing in the Screening and Evaluation of Hematologic Neoplasms in Clinical Practice. Am J Clin Pathol. 2020; 153: 639-645.
9. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J y col. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. N Engl J Med. 2014; 371:2488-98.
10. Docking TR, Karsan A. Genomic testing in myeloid malignancy. Int J Lab Hematol. 2019; 41 Suppl 1:117-125.
11. Duncavage EJ, Tandon B. The utility of next-generation sequencing in diagnosis and monitoring of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. Int J Lab Hematol. 2015; 37 Suppl 1:115-21.
12. Ballester LY, Luthra R, Kanagal-Shamanna R y col. Advances in clinical next-generation sequencing: target enrichment and sequencing technologies. Expert Rev Mol Diagn. 2016; 16:357-72.
13. Meek MH, Larson WA. The future is now: Amplicon sequencing and sequence capture usher in the conservation genomics era. Mol Ecol Resour. 2019; 19:795-803.
14. Dahl F, Stenberg J, Fredriksson S y col. Multigene amplification and massively parallel sequencing for cancer mutation discovery. Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104: 9387-92.
15. Hiatt JB, Pritchard CC, Salipante SJ y col. Single molecule molecular inversion probes for targeted, high-accuracy detection of low-frequency variation. Genome Res. 2013; 23: 843-54.
16. Guía de aplicación clínica de la secuenciación masiva en síndromes mielodisplásicos y leucemia mielomonocítica crónica. Disponible en: https://www.sehh.es/en/documents/guides-and-documents/122482-guia-de-aplicacion-clinica-de-la-secuenciacion-masiva-en-sindromes-mielodisplasicos-y-leucemia-mielomonocitica-cronica.
17. Aguilera-Diaz A, Vazquez I, Ariceta B y col. Assessment of the clinical utility of four NGS panels in myeloid malignancies. Suggestions for NGS panel choice or design. PLoS One. 2020; 15: e0227986.
18. Froyen G, Le Mercier M, Lierman E y col. Standardization of Somatic Variant Classifications in Solid and Haematological Tumours by a Two-Level Approach of Biological and Clinical Classes: An Initiative of the Belgian ComPerMed Expert Panel. Cancers (Basel). 2019; 11:2030.
19. Li MM, Datto M, Duncavage EJ y col. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. J Mol Diagn. 2017; 19: 4-23.
20. Baer C, Walter W, Hutter S y col. "Somatic" and "pathogenic" - is the classification strategy applicable in times of large-scale sequencing? Haematologica. 2019; 104:1515-1520.
21. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R y col. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). Ann Oncol. 2018; 29: 1895-1902.

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.

Punto y contrapunto de hematólogos de adultos y hematólogos pediatras frente a los protocolos pediátricos para LLA en pacientes adultos.

Views of adult hematologists and pediatric hematologists regarding pediatric protocols for ALL in adult patients.

Veron, David A[1]; Ferrari, Luciana C[2]

[1] Hospital Universitario Austral / Centro de Hematología Pavlovsky
[2] FUNDALEU

daveron@cas.austral.edu.ar; lferrari@fundaleu.org.ar

LEUCEMIAS AGUDAS

Subcomisión de Leucemias Agudas

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 195-201
Octubre 2021

Palabras claves: LLA,
AYA,
protocolos pediátricos.

Keywords: ALL,
AYA,
pediatric protocols.

Hacia 1960, menos del 10% de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) lograban una sobrevida prolongada que no superaba 1 año. Desde entonces, 60 años después, mucho se ha avanzado en el entendimiento de esta enfermedad, logrando tasas de sobrevida libre de enfermedad (SLE) más allá de los 5 años de alrededor del 90% en Europa y los EE. UU. Entre los hitos importantes que han sucedido de 1960 a esta parte, pueden mencionarse la integración del tratamiento dirigido al SNC y al empleo de regímenes de poliquimioterapia adaptados al riesgo del paciente definido fundamentalmente por la edad y el recuento de leucocitos al diagnóstico, y a un refinamiento en la evaluación de la respuesta al tratamiento a través de técnicas altamente sensibles y reproducibles de monitorización de la respuesta a través de la medición de la enfermedad residual medible (ERM). La mayoría de los grupos de trabajo coinciden en que una ERM > 0,01% al final de la inducción se asocia a alto riesgo de falla de tratamiento y recaída. Así mismo, una ERM positiva a aproximadamente 3 meses del diagnóstico predice un pronóstico muy adverso tanto para LLA B como T. Finalmente, hoy sabemos también que existen alteraciones genéticas germinales y somáticas, identificadas al diagnóstico y en la recaída, que conllevan valor pronóstico y son posibles blancos terapéuticos. Precisamente las alteraciones genéticas diagnosticadas al debut, además de permitir una estratificación genética de los pacientes en grupos de riesgo, han puesto en evidencia las diferencias entre la enfermedad en pacientes adultos y pediátricos, así como han revelado la heterogeneidad de la LLA dando origen incluso a nuevas entidades reconocidas en la última clasificación de la WHO. Estas alteraciones sólo aplican para la LLA con inmunofenotipo B[(1,2,3,4)].

Cuando miramos la sobrevida en LLA lograda en nuestro país a través del trabajo colaborativo, mucho

se ha avanzado desde 1967, año en que se crea el Grupo Cooperativo GATLA. Sin embargo, la sobrevida de pacientes pediátricos se encuentra alrededor de 10 puntos porcentuales por debajo de lo descripto en países del primer mundo con el mismo tratamiento. Esto pone de manifiesto la necesidad de mejorar *"standard of care"* de nuestros pacientes reduciendo la muerte en inducción y la muerte relacionada con el tratamiento. Por esto, discutir la toxicidad de los tratamientos pediátricos es fundamental para mejorar esta situación y, más aún en estos días, para mejorar el cuidado de pacientes adolescentes y adultos jóvenes (AYA) con LLA que reciben tratamiento con regímenes pediátricos. Entendiéndose por adolescentes y adultos jóvenes a los pacientes entre 15 y 39 años a partir de la definición publicada por el *National Cancer Institute* de los Estados Unidos.

En contrapartida a la población pediátrica, históricamente la población adulta ha logrado peores resultados. Con régimen de tratamiento de adulto, si bien las tasas de remisión completa han sido de alrededor de 85%[5], la sobrevida global (SG) y SLE a 3 años han sido menores al 45%[6,7]. Sin embargo, en los últimos años, con la utilización de protocolos de tipo pediátrico en AYA, distintos grupos cooperativos en el mundo han logrado mejoras significativas en las sobrevidas, con SG y SLE a 2-5 años que oscilan entre el 63-74% con una toxicidad aceptable, aunque no despreciable. (PETHEMA 964[8], GRAALL 2003/5[9], DFCI-01-175[10], DFCI-00-01[11], CCG18817[12], CALGB10403[13], GMALL 07/03[14]). El avance en los resultados con el uso de estos regímenes es atribuido al uso de mayor dosis acumulativa de drogas citostáticas (esteroides, vincristina y asparaginasa), una menor dosis de agentes citotóxicos y a una terapéutica para el SNC más intensiva, precoz y frecuente[15].

De todos modos, ninguno de los protocolos de tratamiento que se utilizan en pacientes AYA es randomizado y las comparaciones fueron realizadas con sus controles históricos, mostrando mejorías significativas en sobrevidas.

En pacientes AYA con LLA B Ph-negativo y LLA T, los protocolos de tratamiento tipo pediátricos comparativamente con el esquema Hyper-CVAD tendrían mayor control de la enfermedad, menor tiempo de hospitalización, menor tasas de toxicidades agudas, de eventos febriles y efectos tardíos como infertilidad, disfunción cardíaca, mielodisplasia y segundas neoplasias[16].

Pero los buenos resultados logrados en pacientes pediátricos no se reproducen de la misma manera en pacientes AYA por características propias de esta población, por diferencias en la genética de la enfermedad que se acentúan a medida que avanza la edad con mayor prevalencia de alteraciones de pronóstico adverso y, ocasionalmente, por la toxicidad del tratamiento[17].

Dentro de las características propias de estos pacientes pueden mencionarse el costo de curación según los esquemas empleados, las secuelas psico-sociales a largo plazo, el riesgo de enfermedades cardiovasculares y segundas neoplasias, así como la fertilidad futura. Es más, padecen por lo general un diagnóstico tardío, en parte, por la dificultad de acceso al sistema de salud por falta de cobertura. E incluso en aquellos países con cobertura universal los tiempos prolongados para conseguir consultas comparado a lo que sucede en pediatría, atenta también contra un diagnóstico temprano. Finalmente, padecen la baja sospecha de una enfermedad oncológica y no suelen participar de ensayos clínicos[18,19,20].

Respecto a la toxicidad relacionada con el tratamiento, mucho tiene que ver la necesidad de los regímenes pediátricos de emplear drogas que originan muchos inconvenientes. Pero los intentos por prescindir de ellas conllevaron a una caída en la SLE en pacientes pediátricos. Tal es el caso de la asparaginasa[21]. El grupo italiano publicó una SLE y SG entre pacientes tratados con dosis altas de l-asparaginasa (L-ASP) E. Coli (25000 UI/m²/sem x 20 sem) frente a pacientes que no recibieron L-ASP de 87,5% vs 78,7% y 93,7% vs 88.6% respectivamente, así como un 40% menos de recaídas entre los pacientes que habían logrado recibir L-ASP por al menos 20 semanas.

Haciendo un poco de historia, en 1953 Kidd y Broome describen por primera vez actividad antitumoral en el suero de conejillos de Guinea. La sustancia responsable era la L-ASP. En los años 60, Dolowy y col. utilizaron por primera vez suero purificado para tratar un niño con leucemia y lograron una respuesta objetiva. Luego, Hill y col. utilizaron la L-ASP derivada de E. Coli purificada logrando la remisión en pacientes con LLA. La L-ASP E. Coli logra ser aprobada por la FDA en 1978 para el tratamiento de la LLA. En 1994 la FDA aprueba el uso de la forma pegilada y en 2006 su empleo en primera línea mientras que la erwinasa se aprueba en 2011 para

pacientes con hipersensibilidad a L-ASP derivada de E.Coli pegilada o no[22,23,24].

Esta droga actúa degradando la asparagina y ocasiona depleción en el organismo de este aminoácido que, si bien no es esencial para las células normales, sí lo es para el blasto que, al no tener la maquinaria biosintética para obtenerlo a partir de otros aminoácidos, padece la inhibición letal de la síntesis proteica. De esta manera, resultado de la inhibición de la síntesis proteica, disminuyen los niveles de proteínas como la albúmina, la insulina y las proteínas de la coagulación y del sistema de la fibrinolisis. Esto lleva a efectos no deseados como pueden ser trombosis, hiperglucemia y pancreatitis. Otro inconveniente que resulta del origen foráneo de la asparaginasa es la hipersensibilidad que genera. La generación de anticuerpos contra asparaginasa se vincula con el aumento del "clearance" de la enzima, la pérdida de efectividad, y la génesis de otros efectos adversos. Estos efectos difieren según la formulación de asparaginasa y son dependientes de las dosis empleadas, por lo que es muy importante emplear la mínima dosis que genera la actividad efectiva de la enzima en sangre. El objetivo es lograr una actividad de asparaginasa mayor a 100 UI/L por el mayor tiempo posible, habiéndose publicado una diferencia estadísticamente significativa en la SLE entre aquellos pacientes que lograban recibir asparaginasa por al menos 25 semanas, de aquéllos que no. Las dosis empleadas y la intensidad de administración de asparaginasa para lograr una actividad mayor a 100 UI/L para las formulaciones disponibles son: 5000 U de L-ASP cada 72 horas, 10000 U de erwinasa cada 48 horas, 1000-1250 U de PEG-ASP cada 7 días y este objetivo de actividad de 100 UI/L se lograría mejor con PEG-ASP que con L-ASP. La equivalencia sería entonces 1 dosis de L-ASP se reemplaza por 3 dosis de erwinasa y 1 PEG-ASP equivale a 4 de L-ASP[25,26,27,28,29].

Otras formulaciones de asparaginasa se han desarrollado en los últimos años, aunque no se encuentran aún disponibles en nuestro país, como son la L-ASP de E. Coli recombinante y la llamada GRASPA donde los eritrocitos actúan como vehículo biocompatible y biodegradable protegiendo a la L-ASP de anticuerpos, aumentando su vida media al mismo tiempo que reducen su inmunogenicidad y efectos adversos. 150 UI/kg de GRASPA equivalen a 8 dosis de 10000 UI de L-ASP E Coli nativa[30,31].

Mucho se ha dicho acerca de la disminución de la hipersensibilidad con el cambio de la vía de administración, pero no existe evidencia en tal sentido. Y si bien la pegilación de la l-asparaginasa oculta algunos epitopes reduciendo su inmunogenicidad, la hipersensibilidad a L-ASP E. Coli puede compartirse pudiendo afectar la efectividad de la PEG-ASP, por lo que la mejor alternativa ante hipersensibilidad es la erwinasa. Respecto a la L-ASP, la menor inmunogenicidad de la PEG-ASP, la necesidad de menos aplicaciones y la mayor posibilidad de sostener la actividad enzimática objetivo hacen que se haya incorporado en la primera línea.

Las alteraciones generadas por esta medicación que participan en la génesis de los eventos trombóticos son: la reducción de los niveles de plasminógeno, de fibrinógeno, de antitrombina III y factores de la coagulación como el IX y el X, hecho que prolonga el aPTT. Ocasionalmente puede generar déficit de las proteínas anticoagulantes C y S. Pero para que suceda la trombosis, la asparaginasa parece ser un factor necesario, pero no suficiente. La trombosis en pacientes con LLA es de origen multifactorial. Además del rol de los corticoides descripto, como la mayoría de los eventos ocurren en la inducción, una enfermedad oncológica no controlada y la intensidad del tratamiento concurren para la trombosis suceda. No hay evidencia para monitorizar los niveles de fibrinógeno. La terapia de reemplazo no sólo es discutida, sino que la administración de crioprecipitados o concentrado de fibrinógeno se asocian con trombosis paradojal. Hay que recordar que los defectos de la hemostasia son múltiples, y en los casos en que el paciente se encuentre sintomático la sugerencia es corregir con plasma para corregir de manera global el defecto sin desbalancear la hemostasia. Por ello sólo se restituye ante sangrado por el riesgo de trombosis[32].

Los factores de riesgo para trombosis que se han reconocidos entonces son la enfermedad primaria, la edad, la existencia de una trombofilia hereditaria, el tratamiento con asparaginasa, corticoides, catéteres e infecciones. Las trombosis más frecuentes son la TSV y la trombosis asociada a catéter. Esto depende del diseño del estudio que uno tome en cuenta si el objetivo fue describir las trombosis sintomáticas o las que se encontraron en procedimientos de pesquisa. Ante un evento trombótico se suspende la asparaginasa y puede reiniciarse bajo anticoagulación

en rango, una vez que los síntomas de trombosis se hayan resuelto.

Respecto a la pancreatitis hoy sabemos que los niños que la desarrollan tienen el mismo riesgo que los adultos que desarrollan pancreatitis no vinculada a L-ASP por predisposición genética. Ante este evento, las recomendaciones son la suspensión de la asparaginasa, medidas de soporte, seguimiento de las complicaciones y octeotride. Entre las secuelas importantes se encuentran la pancreatitis crónica y la diabetes. La mayoría de los eventos son de bajo grado, por lo que, ante un paciente asintomático por más de 48 horas, con normalización de amilasa, lipasa e imágenes, puede intentarse re-indicar la asparaginasa. La reintroducción de la L-ASP se intenta si es posible frente a la menor SLE que se asocia con su ausencia en el tratamiento. El cambio en la formulación es una opción, ya que la pancreatitis es rara con erwinasa. Ocurre en las primeras semanas de tratamiento y es más frecuente en adolescentes. Suele aparecer a los 12 días con L-ASP y a los 26 días con PEG-ASP[33].

En caso de la hiperglucemia, es más frecuente en adolescentes, obesos y cuando se administra con corticoides. Se recomienda insulinización si es necesario sin interrumpir el tratamiento.

La hepatotoxicidad en niños en general leve, ocurre más con PEG-ASP y menos con erwinasa. Siempre es importante descartar hepatitis infecciosa o compromiso por la propia LLA. Es importante el seguimiento y en caso de toxicidad grado 3 y 4, además de discontinuar asparaginasa, ajustar las dosis de vincristina y doxorrubicina.

Las indicaciones para discontinuar asparaginasa son la hipersensibilidad, donde la mejor opción para continuar es erwinasa. En caso de alergia a erwinasa se discontinua definitivamente. Otra es la pancreatitis con elevación x 3 veces o más de la amilasa y lipasa y/o signos clínicos o imagenológicos de pancreatitis. Puede no interrumpirse con hipertrigliceridemia no grave, realizar seguimiento cercano y considerar la medicación con fibratos.

Sin duda el beneficio de protocolos pediátricos aplicados en pacientes AYA en términos de SG y SLE supera el riesgo de la toxicidad presente, que no es despreciable y requiere una vigilancia cercana[34].

En pacientes AYA ciertos efectos adversos tienen una mayor incidencia acumulativa que en pediatría: tromboembolismo venoso, hiperbilirrubinemia y/o transaminitis asociada a PEG-ASP, pancreatitis asociada a asparaginasa y osteonecrosis[35,36].

Los fenómenos tromboembólicos en adultos tienen una incidencia que oscila entre 11-27%. Son más frecuentes a mayor edad y en pacientes obesos, asociándose con asparaginasa y con las transfusiones de crioprecipitados y/o fibrinógeno para corrección de hipofibrinogenemia. Se recomienda no transfundir crioprecipitados y/o concentrado de fibrinógeno si no existe sangrado. El rol de la profilaxis antitrombótica es controvertido[37,38,39].

Con respecto a la hepatotoxicidad, es el efecto adverso más común con PEG-ASP en el adulto, manifestándose con hiperbilirrubinemia y/o transaminitis. La hiperbilirrubinemia grado 3-4 se reporta entre el 24-39%, la transaminitis en todos sus grados puede llegar a una tasa del 93% y al 50% de grado 3-4. Este efecto se ve incrementado a mayor edad y en pacientes obesos. Dicho efecto es más frecuente en inducción que en las fases posteriores. Distintos grupos cooperativos están investigando disminuir la dosis de ésta, sin generar repercusión en las sobrevidas. En AYA, las dosis de PEG-ASP no suelen superar 2000 UI/m² y son usadas también las dosis 1000 UI/m² con el fin de disminuir la severidad de la hiperbilirrubinemia en pacientes obesos y mayores de 40 años; otra estrategia es utilizar dosis no superiores 3750 U (1 vial) para evitar mayores toxicidades sobre todo en obesos[37,38,40].

La pancreatitis clínica asociada a asparaginasa tiene una mayor incidencia en adultos (5-13% > grado 3) que en pediatría. En adultos es indicación de suspensión definitiva de la droga por alta tasa de reincidencia y puede ocurrir con las distintas formulaciones de L-asparaginasa[37,38].

La osteonecrosis en una complicación seria asociada al tratamiento, que genera dolor y morbilidad. La patogénesis no es completamente conocida, pero se asociaría a disminución de la irrigación por parte de las arterias nutricias óseas. El origen se considera multifactorial, donde el uso de glucocorticoides en conjunción con asparaginasa tiene un papel preponderante; otros causales serían hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipertensión, bacteriemias, así como también factores genéticos y el estímulo hormonal. La incidencia acumulativa de osteonecrosis a 5 años en AYA oscila entre 11-20 % y decrece a 3-8% en mayores a 30 años. El riesgo de osteonecrosis pone de manifiesto la necesidad de realizar un

abordaje de prevención. Se ha planteado la disminución del riesgo con la utilización de corticoides en forma semanal en lugar de diario, se recomienda evitar el uso extra de corticoides como los utilizados en anti-emesis. Se recomienda mantener un adecuado perfil lipídico y de tensión arterial. Se encuentra en estudio si la profilaxis antitrombótica tendría un efecto protector. Los suplementos de calcio y vitamina D, para mantener valores adecuados, son de suma importancia[41].

Las reacciones de hipersensibilidad son menos frecuentes en adultos, pero éstos rutinariamente suelen recibir pre medicación, a diferencia de los niños, antes de la administración de asparaginasa para disminuir el riesgo de hipersensibilidad grado 3-4 a pesar del riesgo de enmascarar la presencia de anticuerpos responsables de la misma y la inactivación silente de asparaginasa por generación de anticuerpos debería ser monitoreada mediante la actividad de asparaginasa, aunque no está disponible en nuestro país[42,43].

En nuestra experiencia GATLA 08-LLA-06, un régimen destinado a pacientes adultos que no incorporaba aún la mirada pediátrica, los pacientes AYA obtuvieron una SLE a 5 años del 40-45% con una mediana de SLE de 29,6 meses y una SG a 5 años cercana al 55% con una mediana de SG de 64,1 meses. Si bien el grupo AYA tuvo resultados significativamente mejores a los pacientes adultos no AYA (mediana de SLE 29,6 vs 10,2 meses; p=0,008, HR: 0,5 [0,33-0,86] y mediana de SG 64,1 vs 22,5 meses; p=0,004, HR 0,53 [0,33-0,85]), las tasas de supervivencia a largo plazo son inferiores a aquellos pacientes AYA tratados con protocolos de tipo pediátrico descritas en la literatura[44,45]. Por esta razón, nos propusimos utilizar en este grupo etario un protocolo modificado basado en el régimen pediátrico ALL IC GATLA 2010 (ALL IC BMF 2009) con la intención de mejorar la SLE y SG con un perfil de toxicidad aceptable. Hemos también publicado nuestra experiencia preliminar utilizando el protocolo ALL IC GATLA 2010 (ALL IC BMF 2009) en 39 pacientes AYA. La SG a los 4,4 años fue del 75% (mediana de SG no alcanzada) y la SLE a los 3 años fue del 55% (mediana de SLE 38 meses), con una mediana de seguimiento de 11 meses[46]. Con respecto al protocolo previo del GATLA, esta nueva estrategia utiliza mayor dosis total de asparaginasa y metotrexato, intensifica los bloques de consolidación en los pacientes de alto riesgo, reduce la dosis de antraciclinas, utiliza rituximab en aquellos pacientes con positividad de CD20 y evaluará la importancia de la ERM como factor pronóstico y su papel en direccionar el tratamiento.

Posteriormente, en el mismo sentido, desde la Subcomisión de Leucemias Agudas de la SAH se presentó la experiencia de 11 instituciones con 133 pacientes AYA, el 71% de estos utilizó el tratamiento pediátrico ALL IC GATLA 2010 (ALL IC BMF 2009) y se observó que, los pacientes que utilizaron el protocolo pediátrico comparados con los que utilizaron los de adulto, presentaron mejor SG (58 vs 15 m, p=0,004, HR 2,4, IC95% [1,3-4,3]) y SLE (NA vs 9 m, p=0,002, HR 2,3, IC95% [1,3-4])[47,48].

Existen en la actualidad ensayos en curso con nuevas terapias en primera línea (blinatumomab, inotuzumab y venetoclax) que determinarán si estas nuevas drogas mejoran la tasa de ERM negativa, permiten disminuir la intensidad y toxicidad de la quimioterapia de los esquemas pediátricos y mejoran la SLE, sorteando además la citogenética más desfavorable respecto a los pacientes pediátricos que poseen los AYA. De llegar a ser así, el siguiente desafío será la equidad en el acceso a estos costosos tratamientos en los países de nuestra región[49,50,51,52].

Conflictos de interés: Luciana Ferrari declara haber recibido honorarios por parte de Amgen por concepto de actividades educativas en las que ha participado. David Veron declara haber recibido honorarios por parte de Amgen, Novartis y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas y por parte de Janssen por investigación.

Bibliografía

1. Hunger SP, Lu X, Devidas M et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. J Clin Oncol. 2012; 10:30(14):1663-9.
2. Pui CH, Yang JJ, Hunger SP et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. J Clin Oncol. 2015, 20:33(27):2938-48.
3. Moorman AV. New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2016; 101(4):407-16.
4. Borowitz MJ, Wood BL, Devidas M et al. Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232. Blood. 2015;20;126(8):964-71.
5. Vallacha A, Haider G, Raja W, Kumar D. Remission Rate of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Adolescents and Young Adults (AYA). J Coll Physicians Surg Pak. 2018;28(2):118-121.
6. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. Cancer. 2004; 101:2788-2801.
7. Larson RA, Dodge RK, Linker CA et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. Blood. 1998; 92:1556-1564.
8. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Español de Tratamiento en Hematología Pediatric-Based Protocol ALL-96. J Clin Oncol. 2008; 26:1843-1849.
9. Huguet F, Leguay T, Raffoux E et al. Pediatric-inspired therapy in adults with philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 Study. J Clin Oncol. 2009; 27:911-918.
10. DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2015; 29:526-534.
11. DeAngelo DJ, Stevenson KE, Neuberg D et al. A multicenter phase II study using a dose intensified pegylated-asparaginase pediatric regimen in adults with untreated acute lymphoblastic leukemia: A DFCI ALL Consortium Trial. Blood. 2015; 126:80.
12. Douer D, Aldoss I, Lunning MA et al. Pharmacokinetics-based integration of multiple doses of intravenous pegaspargase in a pediatric regimen for adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2014; 32:905-911.
13. Stock W, Luger SM, Advani AS et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. Blood. 2019; 133:1548-1559.
14. Gökbuget N, Beck J, Brandt K et al. Significant Improvement of outcome in Adolescents and Young adults (AYAs) aged 15-35 years with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) with a pediatric derived adult ALL protocol; results of 1529 AYAs in 2 consecutive trials of the German Multicenter Study Group For Adult ALL (GMALL). Blood. 2013; 122(21):839.
15. Curran E and Stock W. How I treat acute lymphoblastic leukemia in older adolescents and young adults. Blood. 2015; 125(24):3702-3710.
16. Siegel SE, Advani A, Seibel N et al. Treatment of young adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: HyperCVAD vs. pediatric-inspired regimens. Am J Hematol. 2018; 93(10):1254-1266.
17. Boissel N et al. Should Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia be treated as old Children or Young Adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA.94 Trials. J Clin Oncol. 2003; 21(5):774-780.
18. Tricoli JV, Bleyer A. Adolescent and Young Adult Cancer Biology. Cancer J. 2018;24(6):267-274.
19. Zhou H, Xian W, Zhang Y et al. Suicide among cancer patients: adolescents and young adult (AYA) versus all-age patients. Ann Transl Med. 2019;7(22):658.
20. Perales MA, Drake EK, Pemmaraju N, Wood WA. Social Media and the Adolescent and Young Adult (AYA) Patient with Cancer. Curr Hematol Malig Rep. 2016;11(6):449-455.
21. Pession A, Valsecchi MG, Masera G et al. Long Term Results of a Randomized Trial on Extended Use of High Dose l-Asparaginase for Standard Risk Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. JCO 2005; 23(28): 7161-7167.
22. Dolowy WC, Henson D, Cornet J, Sellin H. Toxic and antineoplastic effects of L-asparaginase. Study of mice with lymphoma and normal monkeys and report on a child with leukemia. Cancer. 1966;19(12):1813-1819.
23. Salzer W, Asselin B, Supko J et al. Erwinia asparaginase achieves therapeutic activity after pegaspargase allergy: a report from the Children's Oncology Group. Blood 2013;122:507-514.
24. Asselin B, Whitin JC, Coppola DJ et al. Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations. JCO 1993; 11:1780-1786.
25. Batool T, Makky EA, Jalal M, Yusoff MM . A Comprehensive Review on L-Asparaginase and Its Applications. Appl Biochem Biotechnol. 2016; 178(5):900-23.
26. Avamis VI. Asparaginases. Biochemical pharmacology and mods of drug resistance. Anticancer Res 2012; 32: 2423-2437.
27. Avramis VI, Sencer S, Periclou AP et al. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. Blood. 2002; 99: 1986-1994.
28. Asselin B and Rizzari C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of the therapeutic drug monitoring. Leukemia & Lymphoma 2015, 56: 2273-2280.
29. Boos J, Werber G, Ahlke E et al. Monitoring of asparaginase activity and asparagine levels in children on different asparaginase preparations. Eur J Cancer. 1996;32A(9):1544-1550.
30. Domenech C, Thomas X, Chabaud S et al. L-asparaginase loaded red blood cells in refractory or relapsing acute lymphoblastic leukaemia in children and adults: results of the GRASPALL 2005-01 randomized trial. Br J Haematol. 2011; 153(1):58-65.
31. Moscardó Guilleme C et al. Actualización del tratamiento con L-asparaginasa en Pediatría. An Pediatr (Barc).2013; 79(5):329.e1-329.e11
32. Grace RF, Dahlberg SE, Neuberg D et al. The frequency and management of asparaginase -related thrombosis in pediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana Farber Cancer Institute Consortium protocols. Br J Hematol 2011; 152:452-459.
33. Wolthers BO, Frandsen TL, Baruchel A et al. Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an

observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study. Lancet Oncol. 2017;18(9):1238-1248.

34. Huguet F, Leguay T, Thomas X et al. The Upper Age Limit for a Pediatric-Inspired Therapy in Younger Adults with Ph-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)? Analysis of the Graall-2005 Study. ASH 2017, abstract 762.

35. Rytting M, Earl M, Douer D et al. Toxicities in adults with acute lymphoblastic leukemia treated with regimens using pegasparaginase. Blood 2008; 112 (supple 1): abstract 1924.

36. Rytting ME, Jabbour EJ, O'Brien SM, Kantarjian HM.Cancer. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. 2017 Jul 1;123(13):2398-2403.

37. Aldoss I and Douer.D. How I treat the toxicities of pegasparaginase in adults with acute lymphoblastic leukemia Blood. 2020; 135(13):987-995.

38. Aldoss I and Douer.D. Asparaginase: Understanding and Overcoming Toxicities. SOHO 2021.

39. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A et al. Venous thrombotic complications in adults undergoing induction treatment for acute lymphoblastic leukemia: results from a metaanalysis.J Th romb Haemost 2007;5:621- 623.

40. Stock W, Douer D, DeAngelo D et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. Leuk & Lymphoma 2011; 52: 2237-2253.

41. Kuhlen M, Kunstreich M, Gökbuget N. Osteonecrosis in Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia: An Unmet Clinical Need. HemaSphere. 2021; 5:4(e544).

42. Strullu M, Corradini N, Audrain M et al. Silent hypersensitivity to E Coli asparaginase in children with ALL. Leuk Lymphoma 2010; 51:1464-1472.

43. Bleyer A, Asselin BL, Koontz SE, Hunger S. Clinical application of asparaginase activity levels following treatment of asparaginase. Pediatr Blood Cancer 2015; 62: 1102-1105.

44. Ferrari L, Moirano M, Fazio P, y col. Resultados del Protocolo 8-LLA-06. Estudio Fase III para el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes mayores de16 años. XXII Congreso de la Sociedad Argentina de Hematología; Mar del Plata, Argentina, 2015.

45. Ferrari L. Slide Review. Leucemia linfoblástica en adultos: Experiencia Argentina - IV Jornadas SHC Congreso GATLA. Córdoba, Argentina, 2016.

46. Ferrari L, Moirano M, Sackmann Massa F, y col. Resultados de estudio preliminar para el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en pacientes adolescentes y adultos jóvenes (AYA) basado en un protocolo pediátrico. XXIV Congreso de la Sociedad Argentina de Hematología; Mar del Plata, Argentina, 2017.

47. Ferrari L, Moirano M, Fischman L, y col. LLA Ph neg en adolescentes y adultos jóvenes (AYA): Experiencia Argentina de 11 Instituciones. Tratamiento y factores pronósticos. XXV Congreso de la Sociedad Argentina de Hematología; Mar del Plata, Argentina, 2019.

48. Ferrari L, Rivas MM, Fernández I et al . Ph-negative Acute Lymphoblastic Leukemia en adolescentes y adultos jóvenes (AYA): Argentine real-world data on prognosis factors and treatment. EHA virtual 2020.

49. Hijiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma. 2016; 57(4):748-57.

50. Ranka C U, Schmiegelow K. Optimal approach to the treatment of young adults with acute lymphoblastic leukemia in 2020. Seminars in Hematology. 2020; 57:102-114.

51. Foà R, Bassan R, Vitale A et al; GIMEMA Investigators. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. N Engl J Med. 2020; 22:383(17):1613-1623.

52. Prescott K, Jacobs M, Stock W, Wynne. New Approaches to Treating Challenging Subtypes of ALL in AYA Patients. J.Curr Hematol Malig Rep. 2020;15(6):424-435.

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.

Quimioterapia intensiva (7+3 u otros) vs quimioterapia de baja intensidad (HMT+venetoclax) en pacientes menores de 75 años con LMA
/
Leucemia promielocítica (LPA). Complicaciones durante el tratamiento de inducción.

Intensive chemotherapy (7 + 3 or others) vs low intensity chemotherapy (HMA + venetoclax) in AML patients younger than 75 years
/
Promyelocytic leukemia (APL). Complications during induction treatment.

Rivas, María Marta[1]; Mela Osorio, María José[2]; Navickas, Alicia B[3]; Ramírez Berríos, Roxana[4]

[1] Hospital Universitario Austral - Subcomisión de Leucemias Agudas SAH
[2] Fundaleu - Subcomisión de Leucemias Agudas SAH
[3] Hospital de alta complejidad El Cruce Nestor Kirchner. Subcomisión de Leucemias Agudas SAH
[4] Instituto de oncohematología de la Patagonia "Conciencia". Subcomisión de Leucemias Agudas SAH

mrivas@cas.austral.edu.ar
mjmela@fundaleu.org.ar
alicia_navickas@hotmail.com
roxanica02@hotmail.com

LEUCEMIAS AGUDAS

Subcomisión de Leucemias Agudas

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 202-208
Octubre 2021

Quimioterapia intensiva (7+3 u otros) vs quimioterapia de baja intensidad (Hmt+Venetoclax) en pacientes menores de 75 años con LMA

Rivas, María Marta; Mela Osorio, María José

Palabras claves: LMA,
Quimioterapia,
Agentes Hipometilantes,
Venetoclax,
pacientes adultos añosos.

Keywords: AML,
Chemotherapy,
Hypomethylating Agents,
Venetoclax,
elderly adult patients.

La Leucemia mieloide aguda (LMA) es respresenta una neoplasia con marcada diversidad y heterogeneidad genética, etiología diversa y potencial evolución clonal. Estas neoplasias resultan de una proliferación clonal de células precursoras hematopoyéticas anormales con diferentes grados de diferenciación, que infiltran la MO y en ocasiones, otros órganos o sistemas, causando la muerte por hemorragia y/o infección. Su frecuencia aumenta con la edad, representa entre 15 a 20% de las leucemias agudas (LA) en niños y adolescentes y hasta el 80% de las LA del adulto. La mediana de edad al diagnóstico es de 68 años.

Enfoque de tratamiento clásico

Los esquemas de tratamiento estándar de la LMA consisten en una inducción a la remisión y una fase de consolidación. El objetivo de la inducción es lograr la remisión de la enfermedad y el de la consolidación erradicar la enfermedad residual medible (ERM) para lograr la curación; sin consolidación recaen virtualmente el 100% de los pacientes. Las estrategias de inducción están influenciadas por los factores pronósticos individuales de cada paciente como edad, comorbilidades, clase funcional, terapias oncológicas previas y síndrome mielodisplásico o neoplasias mieloproliferativas previas. Sin embargo, son las alteraciones citogenéticas y moleculares los factores pronósticos más significativos para la respuesta, la sobrevida libre de leucemia (SLL) y la sobrevida global (SG).

En el caso de lo adultos jóvenes (18-65/años) el tratamiento de inducción a la remisión consiste en el tradicional esquema "7+3", que incluye 7 días de infusión continua intravenosa de Ara-C más 3 días de una antraciclina: daunorrubicina (DNR) mitoxantrona (MTT) o idarrubicina (IDA). Con este esquema se obtiene una tasa de RC de 60-85% en < 60 años y de 40-60% en mayores. En LMA con mutación del FLT3 (ITD o TKD) se incorpora el inhibidor midostaurina al tratamiento de inducción. Los pacientes que realizan consolidación con quimioterapia (QT) reciben el inhibidor en los mismos días y a la misma dosis que en la inducción, por un total de 3-4 ciclos. En aquéllos que reciban trasplante alogénico como terapia de consolidación, por el momento no hay una estrategia de mantenimiento posterior que esté aprobada.

Diversos estudios han evaluado modificaciones al esquema estándar: DNR 90 mg/m2/día x 3 demostró ser beneficiosa en cuanto a tasa de remisión completa (RC) y SG en todos los grupos de riesgo citogenético, hasta los 65 años, cuando se lo comparó con la dosis de 45 mg/m2/día. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas cuando se la comparó con la dosis de 60 mg/m2/día. (En este estudio se utilizaron antraciclinas en un segundo ciclo por lo que no se puede descartar completamente un beneficio de la dosis de 90 mg/m2). Ara-C 3 g/m2 por 8 dosis (dosis altas) ha demostrado aumentar la tasa de RC en 1 trabajo del EORTC-GIMEMA, la SLL y SG, en pacientes menores a 45 años. Esquemas con fludarabina + altas dosis de Ara-C con factores estimulantes de colonia con o sin IDA (FLAG /FLAG-IDA) son alternativas propuestas para tratamiento de inducción en pacientes jóvenes.

Los adultos mayores (>65/70 años), presentan peor pronóstico, con menores tasas de RC, mayor mortalidad y refractariedad relacionada al tratamiento, con una SG a 5 años del 5-10%. Es importante identificar a los pacientes aptos para recibir quimioterapia intensiva ya que tendrían mayor tasa de RC y SG. Si bien las tasas de RC con hipometilantes son menores, pareciera ser que, en este grupo etario, logrando algún tipo de respuesta, en algunos casos se alcanzaría similar supervivencia que con la QT intensiva.

Se sugiere una evaluación geriátrica integral a todos los pacientes considerando PS, comorbilidades, estado nutricional y cognitivo, medicación habitual y entorno social. Las comorbilidades se miden con el índice de Charlson (CCI) o índice de Comorbilidades de Trasplante de Sorror (HCT-CI). - https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci - https://www.mdcalc.com/hematopoietic-cell-transplantation-specific-comorbidity-index-hct-ci, o el Score de Ferrara. Si bien las tasas de RC con hipometilantes son menores, pareciera ser que, en este grupo etario, logrando algún tipo de respuesta, en algunos casos se alcanzaría similar supervivencia que con la QT intensiva. En pacientes aptos se recomienda retrasar el inicio del tratamiento y adaptarlo según el perfil citogenético-molecular. El tratamiento debe ser individualizado, considerando las características particulares de cada paciente, en forma consensuada. De ser posible, se recomienda la in-

corporación de estos pacientes en ensayos clínicos.

Enfoque de tratamiento no intensivo.

Venetoclax y azacitidina o decitabina, o administración de dosis bajas de citarabina.

Venetoclax, un inhibidor de la proteína antiapoptótica BCL2, está aprobado por ANMAT para usarlo en combinación con dosis bajas de citarabina o un hipometilante, para el tratamiento de la LMA en pacientes de 75 años de edad o mayores, y para los que no pueden someterse a quimioterapia de inducción 7 + 3 debido a afecciones comórbidas. La aprobación se concedió a partir de los resultados de dos estudios.

1. El primer estudio (NCT02203773) fue un ensayo clínico no aleatorizado sin enmascaramiento de fase Ib sobre el uso de venetoclax en combinación con azacitidina o decitabina.
   - En este estudio, 35 (61 %; IC 95 %, 47,6–74,0 %) de 57 pacientes obtuvieron una RC o una RC con recuperación hematológica incompleta (RCi). La mediana de duración de la respuesta para todos los pacientes (RC + RCi + remisión parcial [RP]) fue de 8,4 meses (intervalo, 4,7–11,7; n = 36).
2. El segundo estudio (NCT02287233) fue un estudio de fase I/IIb de administración de venetoclax en combinación con dosis bajas de citarabina a 82 pacientes con LMA recién diagnosticada, entre ellos pacientes con exposición anterior a un hipometilante por un trastorno hematológico previo como SMD.
   - En los 82 pacientes incluidos en el estudio, la tasa de RC o RCi fue de 54 % (IC 95 %, 42–65 %), con una mediana de duración de la remisión de 8,1 meses (IC 95 %, 5,3–14,9 meses). La mediana de SG para todos los pacientes, con independencia de la respuesta, fue de 10,1 meses (IC 95 %, 5,7-14,2 meses).
3. Estudios fase 3 confirmatorios fueron los estudios VIALA A y VIALE C .
   - El grupo de Dinardo y col. presentó los resultados del estudio Viale A (NCT02993523). Este estudio, aleatorizado doble ciego, compara la combinación de azacitidina con venetoclax, versus azacitidina a la misma dosis combinada con placebo, en pacientes con diagnóstico reciente de LMA no candidatos a recibir quimioterapia convencional. La aleatorización fue de 2:1, se analizaron 286 pacientes en la rama de estudio y 145 en la rama placebo. Con una mediana de 20.5 meses de seguimiento, la mediana de SG fue de 14,7 meses en el grupo de azacitidina venetoclax y de 9,6 meses en el grupo de control (índice de riesgo de muerte, 0,66; intervalo de confianza del 95%, 0,52 a 0,85; P <0,001). La tasa de remisión completa compuesta (remisión completa o remisión completa con recuperación hematológica incompleta) fue mayor con azacitidina venetoclax que con el régimen de control (66,4% vs. 28,3%; P <0,001).
   - El grupo de Wei y col. presentó los resultados del estudio VIALE C (NCT03069352) . Este estudio, aleatorizado doble ciego, compara la combinación de citarabina a bajas dosis con venetoclax, versus citarabina a la misma dosis combinada con placebo, en pacientes con diagnóstico reciente de LMA no candidatos a recibir quimioterapia convencional. La aleatorización fue de 2:1, se analizaron 143 pacientes en la rama de estudio y 68 en la rama placebo. Con una mediana de mediana de 18 meses de seguimiento, y se demostró una mediana de SG de 8.4 meses para pacientes tratados con venetoclax, en comparación con 4.1 meses para aquellos que recibieron placebo. El *hazard ratio* entre los 2 brazos de tratamiento fue de 0,70 (IC del 95%, 0,50-0,99), estadísticamente significativa con una P=0,04.

Los efectos adversos más comunes con la administración de combinaciones de venetoclax son síntomas gastrointestinales y mielodepresión, que en algunos casos exige retrasar los ciclos, añadir un factor de crecimiento o reducir la duración de la administración de venetoclax por ciclo. Además, se suelen tomar medidas profilácticas adecuadas para prevenir el síndrome de lisis tumoral.

Problemática de la edad Grupo intermedio entre 60 y 75 años

Las probabilidades de que la enfermedad responda bien al tratamiento y poder sobrevivir a la leucemia son progresivamente peores según avanza la edad de un paciente. Además, ciertos tipos de tratamiento solo pueden ser aplicados a pacientes relativamente jóvenes y con buena salud por ser excesivamente tóxicos para pacientes mayores. Ser mayor de 60 años implica por lo tanto un pronóstico diferente y la necesidad de un tratamiento adaptado a la edad.

En este contexto surge el interrogante de cuál es el mejor tratamiento de la LMA en los pacientes "no jóvenes" pero "no suficientemente añosos". Los pacientes entre 60 y 75 años están en un grupo al que podemos llamar zona gris o zona de transición entre los pacientes adultos y los pacientes añosos. La aprobación del esquema venetoclax y azacitidina o decitabina es para pacientes ≥75 años. El objetivo de esta discusión es resaltar posibles ventajas y desventajas de ambos esquemas para este grupo etario e intentar responder en qué casos sería mejor la elección de uno u otro tratamiento.

Con el amplio uso de la quimioterapia intensiva varios grupos han demostrado su superioridad frente al tratamiento paliativo aun en pacientes con edad avanzada con buen performance status (PS). Es el ejemplo de un estudio de registro poblacional de Suecia, el uso de terapia intensiva se asoció con tasas más bajas de muerte temprana y SG superior en comparación con tratamiento paliativo solamente (incluyendo LDAC o hidroxiurea). A pesar de la superioridad de la quimioterapia intensiva, la tasa de SG a 5 años en pacientes de 65 a 79 años fue del 20%, incluso entre los pacientes con un excelente PS inicial.

Dejando a un lado los numerosos desafíos e incertidumbres para evaluar con precisión la aptitud de un paciente para la quimioterapia intensiva, es importante señalar que estas recomendaciones que favorecen la quimioterapia intensiva se basan casi universalmente en estudios retrospectivos y ciertamente antes del desarrollo de regímenes eficaces como HMA más venetoclax.

Itzykson y col de varios centros en Francia reportaron y validaron recientemente un modelo genético simple para identificar pacientes mayores con LMA con muy buenos, intermedios o malos resultados con 7 + 3. Las mutaciones en 7 genes predigeron independientemente la SG en distintos grupos de pacientes con LMA mayores de 60 años y tratados de forma intensiva.

Durante muchos años, la discusión de la terapia intensiva versus la terapia de baja intensidad ha incluido a pacientes mayores y no aptos para quimioterapia intesiva. Sin embargo, esta última puede no ser eficaz en gran medida incluso en algunos pacientes más jóvenes con características de enfermedad de muy alto riesgo, lo que desafía a la idea de que estos pacientes deberían, por defecto, recibir terapia intensiva únicamente debido a su edad más joven. Por lo cual se abre la idea que el uso de terapia de baja intesidad basada en HMA más venetoclax se debe considerar no solo en situaciones donde una tasa inaceptablemente alta de mortalidad relacionada al tratamiento sino en pacientes donde la quimioterapia intensiva presenta bajas chances de respuesta con baja tasa de remisiones completas y SG.

Esta definición de tríada de mortalidad temprana relacionada al tratamiento alta, tasa de respuesta baja y SG deficiente se puede aplicar no solo a pacientes mayores y no aptos con LMA, sino también a subconjuntos adicionales de pacientes de alto riesgo (incluida la LMA relacionada con el tratamiento, LMA secundaria a procesos hematológicos malignos, la LMA con cariotipo complejo, la LMA con TP53mutado, la LMA con translocaciones 11q23), independientemente de la edad.

Para concluir podemos decir que la aptitud para la quimioterapia tiene 2 dimensiones ortogonales: uno está relacionado con la condición del paciente y el otro con el riesgo de enfermedad basado en estudios citogenéticos y moleculares.

Conflictos de interés: María Marta Rivas declara haber recibido honorarios de parte de Pfizer y Abbvie por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Short NJ, Rytting ME, Cortes JE: Acute myeloid leukaemia. Lancet 392:593-606, 2018.
2. Dohner H, Estey E, Grimwade D, et al: Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 129:424-447, 2017.
3. Sorror ML, Storer BE, Fathi AT et al Development and Validation of a Novel Acute Myeloid Leukemia-Composite Model to Estimate Risks of Mortality. JAMA Oncol. 2017;3(12):1675-1682.
4. Ferrara F, Barosi G, Tura S et al. Consensus-based definition of unfitness to intensive and nonintensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. Leukemia (2013) 27, 997–999.
5. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2019 Jan 3;133(1):7-17.
6. DiNardo CD,Jonas BA, Pratz K et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously UntreatedAcute Myeloid Leukemia N Engl J Med 2020; 383:617-29.
7. Wei A, Montesinos P, Ivanov V et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 rando-

mized placebo-controlled trial Blood.2020; 135(24):2137-2145.

8. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, et al: Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: Predictive prognostic models for outcome. Cancer 106:1090-1098, 2006

9. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: Real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish acute leukemia registry. Blood 113:4179-4187, 2009

10. Itzykson R, Fournier E, Berthon C, et al. Genetic identification of patients with AML older than 60 years achieving long-term survival with intensive chemotherapy. Blood. 2021;138(7):507–519.

Leucemia promielocítica (LPA). Complicaciones durante el tratamiento de inducción.

Navickas, Alicia B; Ramírez Berríos, Roxana

Palabras claves: Leucemia promielocítica, tratamiento citodiferenciador, síndrome de diferenciación.

Keywords: Promyelocytic leukemia, cytodifferentiating therapy, differentiation syndrome.

Introducción

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de leucemia mieloide aguda (LMA) que se caracteriza por la presencia de la oncoproteína PML-RAR alfa, producto de la fusión de genes localizados en los brazos largos de los cromosomas 15 y 17 respectivamente, generando un bloqueo en la diferenciación mieloide y es protagonista principal no sólo de la acumulación de promielocitos leucémicos sino de una compleja alteración de la hemostasia. Esta entidad nosológica, particularmente agresiva por su evolución *hiperaguda*, potencialmente fatal por la coagulopatía inicial *"trombo-hemorrágica"* constituye una neoplasia única.

Se estratifica por riesgo de recaída en dos grupos: riesgo estándar, si el recuento de glóbulos blancos (GB) es menor a 10.000 /mm3 y de alto riesgo si el recuento al diagnóstico es superior a dicha cifra.

La introducción del ácido *trans* retinoico (ATRA) y, recientemente ATRA más trióxido de arsénico (ATO) con o sin quimioterapia, han convertido a la LPA en la forma más curable de LMA en adultos.

Sí bien las tasas de mortalidad temprana han disminuído significativamente en la era de tratamiento citodiferenciador +/- quimioterapia aún sigue siendo un gran desafío en contraste con la enfermedad resistente tan común en todos los demás subtipos de LMA y se ha convertido en la principal causa de fracaso. La hemorragia catastrófica, el síndrome de diferenciación y la infección siguen siendo las principales causas.

Complicaciones asociadas al tratamiento citodiferenciador ATRA / ATO.

El síndrome de diferenciación (SD)

El síndrome de diferenciación (SD) es una complicación durante la inducción causada por los efectos de los agentes diferenciadores en los promielocitos leucémicos. La hiperleucocitosis con frecuencia, pero no siempre, acompaña a este síndrome y a menudo precede a las manifestaciones clínicas.

Es la complicación más común y potencialmente mortal asociada con el tratamiento de la LPA, (fue conocido como síndrome del ácido retinoico –SAR- pero es común a todos los citodeferenciadores), ocurre comúnmente dentro de una a dos semanas después del inicio de ATRA y / o ATO. Las manifestaciones clínicas asociadas con este efecto secundario incluyen disnea, infiltrados pulmonares, fiebre inexplicable, derrame pleuropericárdico, hipotensión, insuficiencia renal aguda, edema periférico y ganancia de peso. Cerca del 26% de los pacientes que reciben tratamiento con ATRA desarrollarán síndrome de diferenciación. Los pacientes que con SD tienen una supervivencia libre de eventos y una supervivencia global significativamente más bajas en comparación con los pacientes que no desarrollan esta complicación del tratamiento.

La patogenia del SD es compleja y no es del todo clara. Se cree que los agentes diferenciadores provocan en los blastos leucémicos un incremento en la expresión de moléculas de adhesión y la liberación de una gran variedad de citocinas:

- Incremento en la expresión de moléculas de adhesión: LFA1, ICAM2 y VLA4.
- Liberación de Citoquinas proinflamatorias, que incluyen IL1B, IL6, IL 8 y TNF, lo que conduce a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). El SIRS se manifiesta como fiebre, taquicardia y taquipnea y puede progresar a shock si no se trata.
- Liberación de catepsina G, aumenta la permeabilidad vascular y causa daño endotelial.

El daño endotelial se precipita aún más por un aumento de la adhesión de los blastos entre sí (provocando leucostasis) y el endotelio. Este daño se relaciona con la combinación de un estado inflamatorio sistémico y el aumento de la permeabilidad vascular, lo que conlleva a hipotensión e hipoperfusión de órganos, que en última instancia puede conducir al fallo multiorgánico.

En base a estos mecanismos fisiopatológicos, el SD se presenta en síntomas diversos e inespecíficos, lo que dificulta el diagnóstico, pero, en general acompaña el ascenso leucocitario. La identificación temprana SD y el tratamiento inmediato con esteroides parecen reducir la mortalidad relacionada.

Ante un ascenso rápido de GB (>10.000) debe realizarse citorreducción con hidroxiurea 1 a 4 gr./día o idarrubicina 12 mg/m2 (1-2 dosis) y administrar dexametasona 10 mg cada 12 hs EV. SÍ los pacientes no mejoran después de 24 hrs de tratamiento, la dosis de dexametasona puede aumentarse a 10 mg cada 6 h.

Si el cuadro clínico es severo, interrumpir ATRA / ATO hasta la resolución de signos y síntomas.

Pseudotumor cerebral (PC)

El pseudotumor cerebral (PC) o síndrome de hipertensión intracraneal benigna es un trastorno poco frecuente, ocasionado por edema cerebral, que se manifiesta con cefalea, náuseas, vómitos, tinitus pulsátil y diplopía. Si no se trata, puede provocar edema de papila, atrofia óptica progresiva y ceguera.

Dentro de los factores de riesgo para desarrollo de PC se encuentran los derivados de la vitamina A (como el ATRA) y muchas otras entidades como: apnea obstructiva del sueño, el embarazo, la enfermedad de Behcet, el hipotiroidismo, algunos medicamentos se han asociado causalmente con la PC, (anticonceptivos orales, varios antibióticos, levotiroxina, descenso brusco de corticoides y litio) y hormonas de crecimiento.

Los retinoides mejoran la producción de LCR y también alteran los constituyentes lipídicos del plexo coroideo y las vellosidades aracnoideas, alterando los sistemas de transporte normales e impidiendo la absorción de LCR. La dosis máxima de ATRA tolerada en adultos es de 150 mg/m2/día y de 45 a 60 mg/m2/día en niños, pero el PC se ha producido en dosis mucho más bajas en ambos grupos. El ATRA es oxidado por el sistema del citocromo P-450, incluidas las isoformas CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4. La administración concomitante de fármacos que inhiben o son metabolizados por este sistema, sobre todo antifúngicos azoles, pueden conducir a concentraciones tóxicas de ATRA.

El PC es una complicación poco común de la terapia con ATRA, que definitivamente parece ser más frecuente en niños y tiende a desarrollarse poco después del inicio de ATRA, más comúnmente durante la inducción.

Dentro de las medidas terapéuticas, está indicada la suspensión del ATRA hasta mejoría del cuadro, la administración de acetazolamida y esteroides.

Prolongación del QTc asociado a ATO

El trióxido de arsénico puede causar prolongación del intérvalo QT, esta prolongación puede llevar a una arritmia ventricular "tipo torsade de pointes" y bloqueo auriculoventricular completo por tal motivo debe realizarse de manera rutinaria un ECG y medir el QTc, dos veces por semana durante todo el tiempo que dure el tratamiento.

Se recomienda una monitorización más estricta de los cambios en el ECG en pacientes con episodios previos de prolongación significativa del QT o torsades de pointes, aquellos con síntomas clínicos relevantes (como mareos y síncope), tratamiento previo con antraciclinas o aquellos con otros factores de riesgo de arritmias cardíacas.

El mantenimiento de los niveles séricos normales de potasio (>4mEq/L), calcio y magnesio (>1.8mg/dl) son imprescindible. Además, se debe evitar el uso concomitante de medicamentos que prolonguen el intervalo QTc como ciprofloxacino, fluconazol y ondansetrón, entre otros.

Para el seguimiento y control de QTc se recomienda la fórmula de Fridericia, Hodges o Sagie/Framingham ya que demostraron mejor correlación clínica y una reducción de interrupciones innecesarias de ATO.

Los pacientes que alcanzan un valor absoluto del intervalo QTc superior a 500 milisegundos se recomienda suspensión transitoria, en caso de síntomas (síncope, taquicardia o arritmia) deberán hospitalizarse para monitorización cardiaca y electrolitos.
EL ATO puede reanudarse al 50% de la dosis anterior cuando el intervalo QTc sea menor a 460 milisegundos y sí la prolongación del QT no se repite en el lapso de 7 días podrá reanudarse a una dosis de 0,11mg/kg de peso corporal por día por segunda semana consecutiva y luego al 100%.

Otras complicaciones asociadas al tratamiento con ATRA / ATO esta mediada por las toxicidades de las drogas. El daño hepático, la toxicidad gastrointestinal y la cefalea se presentan en >10% de los pacientes, mientras que las erupciónes son raras (<5%), en caso de eventos adversos grado 3 o superior deberá suspenderse transitoriamente las drogas hasta resolución de cuadro agudo.

Conflictos de interés: Alicia B. Navickas declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie por concepto de actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Grignani F, Ferrucci PF, Testa U, Talamo G, Fagioli M, Alcalay M, et al. The acute promyelocytic leukemia-specific PMLRAR alpha fusion protein inhibits differentiation and promotes survival of myeloid precursor cells. Cell. 1993;74(3):423-31.
2. Sanz MA, Lo Coco F, Martin G, Avvisati G, Rayon C, Barbui T, Diaz-Mediavilla J, Fioritoni G, Gonzalez JD, Liso V, Esteve J, Ferrara F, Bolufer P, et al .. Definition of risk of relapse and role of non-anthracycline drugs for healing in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the cooperative groups PETHEMA and GIMEMA. Blood . 2000; 96: 1247-1253.
3. De Botton S, Dombret H, Sanz M, Miguel JS, Caillot D, Zittoun R, Gardembas M, Stamatoulas A, Condé E, Guerci A, Gardin C, Geiser K, Makhoul DC, et al. Incidence, clinical features, and outcome of all-trans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. Blood . 1998; 92: 2712-2718. 10.1182 / blood.V92.8.2712.
4. Mantha S Tallman MS, Devlin SM, Soff GA. Predictive factors of fatal bleeding in acute promyelocytic leukemia. Thromb Res. 2018; 164: S98-S102.
5. Osman AEG, Anderson J, Churpek JE, Christ TN, Curran E, Godley LA, Liu H, Thirman MJ, Odenike T, Stock W, Larson RA. Treatment of acute promyelocytic leukemia in adults. J Oncol Pract. 2018; 14: 649–657.
6. Maximilian Stahl, Martin S. Tallman. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukaemia. British Journal of Haematology, 2019, 187, 157–162.
7. Stevens GJ, Yutronic HJ, Pizarro OJ, Velozo P L. Síndrome de Sweet en pediatría. Reporte de un caso. Rev Chil Pediatr. 2018 agosto; 89 (4): 511-515.
8. Cohen PR. Sweet's syndrome--a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. Orphanet J Rare Dis 2007; 2: 34
9. Ueno R, Takeuchi J, Shimizu T, Kumagai T, Sawada U, Horie T. [Desarrollo del síndrome de Sweet durante la terapia con ácido transretinoico para la leucemia promielocítica aguda] Rinsho Ketsueki. 2000; 41 : 718–722
10. R. H. Spector and J. Carlisle, "Pseudotumor cerebri caused by a synthetic vitamin A preparation," Neurology, vol. 34, no. 11, pp. 1509–1511, 1984.
11. R. Jeddi, K. Kacem, H. B. Neji et al., "Predictive factors of all-trans-retinoic acid related complications during induction therapy for acute promyelocytic leukemia," Hematology, vol. 13, no. 3, pp. 142–146, 2008.
12. K. L. Vanier, A. J. Mattiussi, and D. L. Johnston, "Interaction of all-trans-retinoic acid with fluconazole in acute promyelocytic leukemia," Journal of Pediatric Hematology/Oncology, vol. 25, no. 5, pp. 403–404, 2003.
13. Hong-Hu Zhu *, The History of the Chemo-Free Model in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia. Front Oncol. 2020; 10: 592996. Published online 2020 Nov 16.
14. Miguel A. Sanz, 1,2,3 Pierre Fenaux, and col. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. Blood. 2019 Apr 11; 133(15): 1630–1643. Prepublished online 2019 Feb 25.
15. Sameem Abedin and Jessica K. Altman . Acute promyelocytic leukemia: preventing early complications and late toxicities. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2; 2016(1): 10–15.
16. C C Coombs, M Tavakkoli, and M S Tallman. Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now, and the future. Blood Cancer J. 2015 Apr; 5(4): e304. Published online 2015 Apr 17.

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.

Pautas actuales de tratamiento en PTI pediátrica

Current guidelines for treatment of pediatric ITP

Donato, Hugo

Hospital del Niño de San Justo

hcdonato@gmail.com

SESION EHA - SAH PLAQUETAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 209-218
Octubre 2021

Palabras claves: PTI,
PTI pediátrica,
PTI tratamiento.

Keywords: ITP,
pediatric ITP,
ITP treatment.

La publicación en los últimos años de varios artículos referidos al uso de los agonistas del receptor de trombopoyetina (ARTPOs)[1-9], así como la actualización de algunas guías terapéuticas[10-12], están llevando al replanteo de algunas conductas referidas a trombocitopenia inmune (PTI) pediátrica. A la luz de dichas publicaciones, este artículo intenta dar un panorama completo de las conductas terapéuticas disponibles para cada etapa evolutiva de la PTI, atento a los nuevos conceptos que han venido surgiendo, pero siempre evaluando la factibilidad y conveniencia de trasladar a la realidad sanitaria y socioeconómica de nuestro país las recomendaciones realizadas para los países más desarrollados del mundo.

Manejo de PTI de reciente diagnóstico

El principal interrogante que se plantea es establecer cuáles pacientes deben recibir algún tipo de tratamiento. No es fácil la respuesta. Las guías actualmente disponibles expresan criterios no siempre coincidentes, y responden fundamentalmente a opiniones de expertos más que a resultados de estudios controlados. Las más nuevas generalmente priorizan el grado de sangrado para recomendar el tipo de tratamiento[10,11], sólo en algunas se considera conjuntamente el recuento plaquetario (RP). Sin embargo, considerando que la hemorragia intracraneal (HIC) en niños ocurre casi exclusivamente con RP <20 x 10^9/L, la duda que surge es si es realmente adecuado minimizar este dato. Las guías disponibles en nuestro país, tanto la de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH)[13], como la de Sociedad Argentina de Pediatría (SAP)[14], priorizan el RP para la decisión terapéutica. El aspecto en el que las opiniones son unánimes es que, independientemente de la modalidad terapéutica utilizada, el objetivo del tratamiento debe ser exclusivamente alcanzar RP seguros, no RP normales.

Las opciones terapéuticas actualmente disponibles para PTI de reciente diagnóstico son:

- conducta expectante
- corticoides
- inmunoglobulina G intravenosa
- globulina anti-D
- agonistas del receptor de trombopoyetina

Conducta expectante: es la recomendada en las últimas versiones del Consenso Internacional y de la guía de ASH para los casos más leves[10,11]. Más allá de las recomendaciones de expertos, el no tratar es una decisión tomada conjuntamente por el médico y la familia, basada en la evaluación personalizada de múltiples factores que permiten establecer el riesgo que presenta el paciente. Sin embargo, tomar esta decisión implica plantearse varios interrogantes a los cuales no siempre tenemos respuestas adecuadas:

- ¿conocemos realmente factores predictores de

riesgo distintos al RP?
- ¿es éticamente correcto no tratar basado exclusivamente en el costo económico?
- ¿es éticamente correcto no tratar basado en el muy bajo riesgo de hemorragia mortal?
- ¿las recomendaciones sugeridas para los países desarrollados son aplicables para nuestro país?
- ¿habiendo tratamientos disponibles, cuáles son las implicancias legales de no utilizarlos?

Corticoides: es el tratamiento recomendado en las últimas guías por sobre inmunoglobulina G intravenosa (IGIV) o anti-D, en los siguientes casos: "pacientes con sangrado grado 1-2, independientemente del RP"[10], "pacientes con sangrado mucoso sin compromiso de vida y/o calidad de vida (CdV) alterada"[11]. Sin embargo, estas recomendaciones mueven a realizar algunas reflexiones y plantearse algún interrogante:
- La mayoría de los estudios comparando corticoides (Cs) vs IGIV o anti-D coinciden en que los Cs tienen menor porcentaje de pacientes respondedores y respuestas más lentas y de menor duración[15,16].
- Los mismos estudios también coinciden en que la incidencia de efectos adversos es mayor con Cs.
- También coinciden en que los Cs no tienen ningún efecto sobre la evolución posterior de la PTI.
- Entonces, sin evidencia científica sustentable que avale esta recomendación, surge la duda sobre cuál es el criterio utilizado para priorizar el uso de Cs. ¿Es una recomendación basada exclusivamente en el costo económico?

Los esquemas terapéuticos más recomendados con Cs son:
- Por vía oral, los que utilizan metilprednisona a dosis de 2 a 5 mg/kg/día durante no más de 5-7 días.
- Por vía intravenosa, el esquema más utilizado es con metilprednisolona a 3 mg/kg/día por 3 días consecutivos. Otra alternativa es el uso de dexametasona a 0,6 mg/kg/día durante 4 días[17].

Inmunoglobulina G intravenosa: permite alcanzar respuesta terapéutica positiva en 90-95% de los pacientes. Las dosis habitualmente utilizadas son 0,8 g/kg/día en única dosis, o 2 g/kg/día por 2 días consecutivos. Qin y col realizaron un meta análisis comparando distintos parámetros entre ambos esquemas y llegaron a la conclusión de que las únicas diferencias significativas eran: a) menor incidencia de efectos adversos con dosis de 0,8 g/kg, y b) menor riesgo de desarrollar PTI crónica con dosis de 2 g/kg[18]. Algunos autores proponen combinar la IGIV con Cs. Carcao y col, recientemente, comunicaron los resultados de un estudio prospectivo aleatorizado comparando IGIV asociada a metilprednisolona IV con IGIV asociada a placebo, observando una respuesta más intensa y más precoz en el grupo tratado con la asociación IGIV + metilprednisolona, con diferencias significativas en la media de RP y en el porcentaje de niños con RP >50 x 10^9/L a las 24 hs.[19]. A las 72 hs estas diferencias desaparecían.

Globulina anti-D: permite alcanzar respuesta terapéutica positiva en aproximadamente 80% de los pacientes. Se utiliza a dosis única de 50-75 mcg/kg, exclusivamente en pacientes Rh positivos. En más del 50% de los casos produce una caída transitoria de la hemoglobina de 0,5-2 g/dL. Se han descrito casos muy aislados de hemólisis masiva.

Comparación entre tratamientos de primera línea: es evidente que, en la práctica diaria, la preferencia de los médicos tratantes por los distintos tipos de tratamiento está repartida. Así, en el *PARC-Registry* los tratamientos consignados por los médicos tratantes en 1.491 niños con PTI de reciente diagnóstico se repartieron de la siguiente manera: IGIV 32%, IGIV + Cs 22%, observación 20%, Cs 15%, anti-D 5%, otros 6%[20]. En una encuesta italiana, 146/158 pacientes con PTI reciente (77%) recibieron algún tratamiento: IGIV 132 y Cs 14[21]. En un meta análisis que incluyó 10 estudios, Beck y col compararon IGIV versus Cs, llegando a la conclusión de que los niños tratados con Cs tienen un 26% menos de probabilidad de alcanzar un RP >20 x 10^9/L a las 48 hs que los tratados con IGIV[16]. En un meta análisis más reciente, que comprendió 12 estudios incluyendo 791 pacientes, Acero-Garcés y col hicieron la comparación entre CS, IGIV y anti-D, concluyendo que la respuesta a las 72 hs, y a los 7 días era mejor con IGIV o con anti-D que con Cs[15].

Agonistas del receptor de trombopoyetina: en los últimos años se ha planteado la posibilidad de su uso en PTI de reciente diagnóstico. Grainger y col, en una revisión reciente, presentaron datos sobre varios estudios de "mundo real" publicados son romiplostim[6]. En la tabla 1 se presentan algunos resultados de dichos estudios[22-27], juntamente con las observaciones realizadas por este autor. Básicamente, la principal es

que las respuestas positivas observadas bien podrían haber correspondido a remisiones espontáneas. La conclusión de los autores es que "....los ARTPOs pueden ser una opción preferida para niños con PTI de reciente diagnóstico o persistente que no respondieron al tratamiento con Cs". Además, se plantean algunos interrogantes a resolver en el futuro:

- ¿hay un subgrupo de niños que se benefician más con el uso temprano de ARTPOs?
- ¿el uso temprano de ARTPOs puede alterar el curso de la PTI?
- ¿cuál es la real eficacia de los ARTPOs?
- ¿debería realizarse un primer intento con Cs antes de indicar ARTPOs, y reservar su uso para aquellos casos que no respondieron o respondieron inadecuadamente?
- ¿los Cs podrían ser reemplazados por los ARTPOs?
- ¿cuál es el beneficio relativo de ARTPOs versus observación?
- ¿cómo deberían manejarse los niños que no responden a ARTPOs?
- ¿cuál es el perfil de seguridad del uso temprano de ARTPOs?
- ¿el uso de ARTPO tendría algún efecto beneficioso sobre el costo-beneficio?

Las dudas y reflexiones que plantea este estudio son las siguientes:

- ¿por qué en la conclusión no plantean la comparación también con IGIV o anti-D?
- ¿por qué en los interrogantes a resolver que presentan tampoco plantean la comparación con IGIV o anti-D?
- ¿no sería más lógico, a la luz de los conocimientos actuales, plantear que el uso de ARTPOs en PTI reciente podría reservarse como opción para aquellos casos graves que no han respondido a los tres tratamientos habituales (IGIV, anti-D, CS)?

Es evidente que las respuestas relativas al potencial uso de ARTPOs en PTI reciente sólo podrán ser dadas por estudios prospectivos, aleatorizados, comparándolos con todos los tratamientos de primera línea actualmente disponibles.

En la figura 1 se muestra el algoritmo terapéutico recomendado para PTI de reciente diagnóstico en la guía de la SAH[13].

Manejo de PTI persistente y crónica

La decisión del tipo de tratamiento debe surgir del consenso entre paciente, padres y médico tratante, evaluando múltiples factores (Figura 2). Uno de los más importantes a tener en cuenta es que la posibilidad de remisión espontánea siempre está presente, independientemente del tiempo transcurrido desde el diagnóstico. En un estudio multicéntrico argentino se observó que el 21,8% de los niños con PTI crónica alcanzaron remisión espontánea entre los 12 meses y

Tabla 1. Estudios publicados sobre tratamiento con romiplostim que incluyen pacientes con PTI de reciente diagnóstico

Referencia	Diseño	Pacientes (n)		Resultados en PTI reciente	Observaciones
		Total	PTI reciente		
Neunert y col, 2016[22]	Retrospectivo multicéntrico	70	13	No evaluables	No discrimina datos sobre PTI reciente
Ramaswamy y col, 2014[23]	Retrospectivo observacional	33	2	Ambos alcanzaron plaquetas >50 x 10^9/L. Uno tuvo RC y el otro RP	¿Remisión espontánea?
Suntsova y col, 2020[24]	Retrospectivo observacional	6	6	RC en 5 a las 4-8 semanas de tratamiento. 3 seguían en RC 1-3 años después de suspensión del tratamiento	Los porcentajes están dentro de los valores esperables de remisión espontánea
Grace y col, 2019[25]	Observacional prospectivo	120	6	No evaluables	No discrimina datos sobre PTI reciente
Sunstsova y col, 2017[26]	Prospectivo observacional	20	1	No alcanzó remisión con romiplostim ni con eltrombopag	
Escudero Vilaplana y col, 2012[27]	Reporte de casos	3	1	RC a los 14 días, respuesta sostenida por 6 meses	Dentro de lo esperable para remisión espontánea

RC: remisión completa; RP: remisión parcial

los 11 años de evolución (Figura 3)[28]. En dos registros distintos del *Intercontinental Cooperative ITP Study Group* (ICIS) se vio que 24 y 28% de los pacientes remitieron espontáneamente entre los 12 y los 24 meses[29,30]. La posibilidad de desarrollar una HIC nunca debe ser dejada de lado. Su incidencia oscila entre 0,17 y 0,63% en distintos estudios[28,30-32], y puede presentarse en cualquier momento evolutivo, como se observa en la tabla 2[30,32-34]. La incidencia de la PTI sobre la CdV es otro factor fundamental a ser evaluado. En una encuesta realizada en adultos se llegó a la conclusión que, desde la perspectiva del paciente, la PTI no es una enfermedad crónica "leve". Su impacto sobre CdV fue considerado mayor que para hipertensión arterial o artritis[35]. En un estudio observacional prospectivo reciente sobre las razones para decidir comenzar tratamiento, realizado sobre 120 pacientes pediátricos con PTI (16 de reciente diagnóstico, 37 persistente y 64 crónica), atendidos en 21 centros, se observó que la CdV como razón para hacerlo fue: una de las razones en 88 pacientes (73%), una de las tres principales razones en 68 (57%) y la principal razón en 32 (27%)[36]. La ansiedad de los padres fue citada como un factor contribuyente en 70 casos (58%). La principal conclusión de este estudio fue que la CdV auto percibida es la razón más frecuente para comenzar un tratamiento de segunda línea en pacientes pediátricos.

Las opciones terapéuticas actualmente disponibles para PTI persistente y crónica son:

- observación y rescate
- agonistas del receptor de trombopoyetina
- rituximab
- esplenectomía
- drogas inmunosupresoras

Observación y rescate: la conducta más habitual en estos pacientes es la observación periódica, reservando los tratamientos de primera línea (IGIV, anti-D, Cs) como rescate frente a manifestaciones hemorrágicas importantes. En la tabla 3 se enumeran las ventajas y desventajas de la conducta expectante[37].

Agonistas del receptor de trombopoyetina: los medicamentos licenciados para uso pediátrico son eltrombopag y romiplostim. Ambos han dado óptimos resultados en los ensayos clínicos realizados, y se puede estimar que, globalmente, en más del 50% de los niños tratados va a inducir algún tipo de mejoría. En las tablas 4 y 5 se muestran los estudios más significativos realizados en población pediátrica hasta la fecha para eltrombopag y romiplostim, respectivamente[3,6,22,23,25,38-42]. En la tabla 6 se muestran los principales aspectos del esquema terapéutico utilizable para AR-TPOs. La elección del medicamento debe recaer fundamentalmente sobre el paciente y su familia, ya que es la mejor forma de alcanzar una buena adherencia al tratamiento. En caso de fracasar el tratamiento con uno de ellos, se debe intentar con el otro, ya que los datos conocidos indican que 50-80% de los pacientes responderán favorablemente a esta rotación[43].

Rituximab: los estudios publicados sobre su uso en población pediátrica han comunicado que el rituximab induce remisión completa en 31 a 43% de los pacientes[44-47], pero generalmente la misma no se sostiene en el tiempo. Patel y col, en un estudio de seguimiento a largo plazo, observaron que, a los 5 años de administrado el tratamiento, el 26% de los niños permanecía en remisión completa[48]. En un meta análisis reciente sobre 10 estudios, incluyendo 100 pacientes, Qu y col observaron que se alcanzaba remisión completa en 52% y parcial en 18% de los casos, y que la respuesta se sostenía por un mínimo de 6 a 12 meses en el 43%[49]. La dosis habitualmente utilizada es de 350 mg/m² una vez por semana durante 4 semanas, aunque algunos autores prefieren administrar menos dosis[45,47]. En la tabla 7 se puntualizan las ventajas y desventajas del tratamiento con rituximab[37].

Esplenectomía: la finalidad de la esplenectomía es eliminar el principal órgano de secuestro y destrucción plaquetarias, con lo cual se logra alcanzar RP normales en formas sostenida y continua, sin que esto implique una curación de la PTI. Con este procedimiento se alcanza remisión completa en 70-80% de los casos[28,30,50]. En caso de no alcanzar valores normales, la mayoría de los pacientes mejoran su RP y disminuyen sus manifestaciones hemorrágicas[51]. El único factor predictivo de respuesta favorable a la esplenectomía es el antecedente de respuesta favorable a IGIV o Cs[52]. La principal complicación a la que quedan expuestos los pacientes esplenectomizados es la sepsis fulminante por estreptococo, neumococo o H. influenzae. Sin embargo, con la aplicación preventiva de las vacunas correspondientes antes de la cirugía y la profilaxis antibiótica prolongada posteriormente a la misma, este riesgo ha ido disminuyendo gradualmente hasta ser ínfimo en la actualidad. En un estudio clásico publicado en 1999 por un grupo canadiense,

Figura 1. Algoritmo terapéutico para PTI de reciente diagnóstico

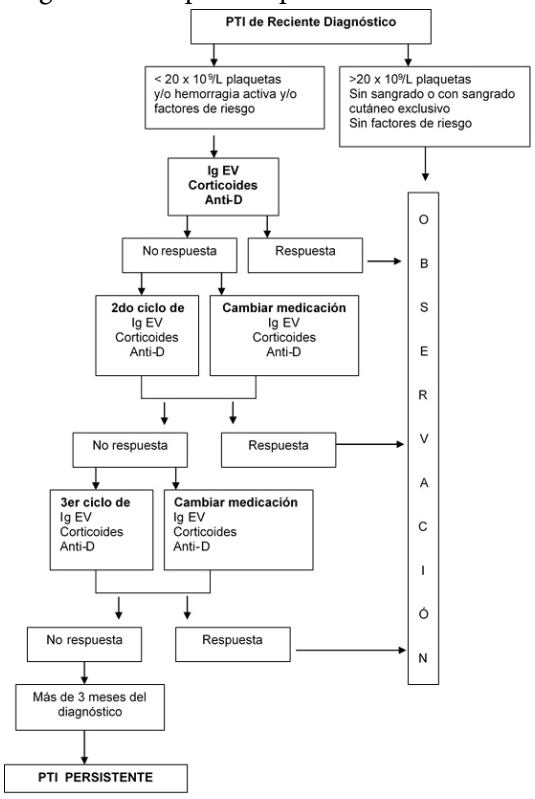


Figura 2. Factores que condicionan la decisión terapéutica

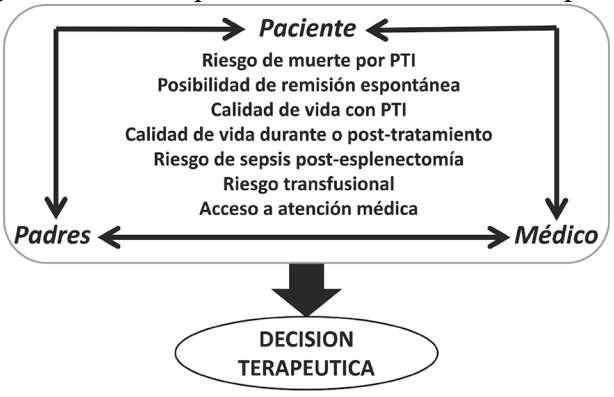
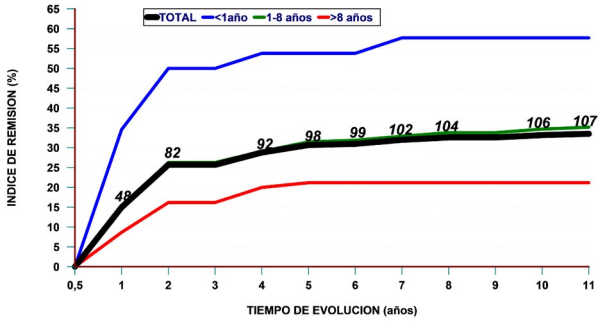


Figura 3. Remisión espontánea durante la evolución en niños con PTI crónica no esplenectomizados



Remisión entre 12 meses y 11 años: 59/271 pacientes (21,8%)

Tabla 2. Momento de ocurrencia de hemorragia intracraneal comunicado en distintos estudios.

Referencia	Tipo de estudio	n	Resultados
Butros y col, 2003[32]	Revisión de literatura	75	10% al diagnóstico 51% dentro del primer mes 72% dentro de los primeros 6 meses 28% después de los 6 meses RP <10 x 10⁹/L en 71,4%, 10-20 x 10⁹/L en 26,5% y >20 x 10⁹/L en 2% (1 caso)
Psaila y col, 2009[33]	Encuesta nacional (USA)	40	25% al diagnóstico 45% en primera semana 70% en primer año 30% después de los 12 meses
Schifferli y col, 2018[30]	Prospectivo multicéntrico *(PARC-ITP Registry)*	20	70% dentro del primer mes 15% entre 1 y 12 meses 15% entre 12 y 24 meses
Elalfy y col, 2021[31]	Retrospectivo multicéntrico	25	10% en PTI reciente 12% en PTI persistente 48% en PTI crónica RP <10 x 10⁹/L en 64%, 10-20 x 10⁹/L en 32% y >20 x 10⁹/L en 4% (1 caso)

Tabla 3. Ventajas y desventajas de la conducta expectante

A FAVOR	EN CONTRA
Remisión espontánea siempre posible	Restricciones en calidad de vida
La mayoría no presentan sangrado severo	Riesgo latente de hemorragia fatal
Sin costo	Efectos adversos de la medicación de rescate

Tabla 4. Estudios realizados con eltrombopag en niños con PTI persistente y crónica.

Referencia	**Tipo de estudio**	**n**	**PTI**	**Objetivo a evaluar**	**Resultado**
Ramaswamy y col, 2014[23]	Observacional, retrospectivo	33 ETP: 12	Crónica	Pacientes que alcanzaron RP ≥50 x 10₉/L o ≥20 x 10⁹/L sobre el basal durante 2 semanas consecutivas	ETP: 75%
Bussel y col, 2015[37]	Multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, en 3 partes	67 ETP: 45 P: 22	Crónica	Pacientes que alcanzaron RP ≥50 x 10⁹/L al menos una vez entre semanas 1 y 6 de tratamiento	ETP: 62% P: 32% (p= 0,011)
Grainger y col, 2015[38]	Multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, en 2 partes	92 ETP: 63 P: 29	Crónica	Pacientes que alcanzaron RP ≥50 x 10⁹/L sin terapia de rescate durante 6 o mas semanas entre semanas 5 y 12 de tratamiento	ETP: 40% P: 3% (p= 0,0004)
Neunert y col, 2016[22]	Multicéntrico, retrospectivo	79 ETP: 28	Reciente, persistente y crónica	Pacientes que alcanzaron RP ≥50 x 10⁹/L al menos una vez	ETP: 81%
Grace y col, 2019[25]	Observacional, prospectivo	113 ETP: 20	Reciente, persistente y crónica	Pacientes que alcanzaron remisión completa a los 6 y 12 meses de tratamiento	A 6 meses: 27% A 12 meses: 42%
Giordano y col, 2020[3]	Multicéntrico, retrospectivo	71 ETP: 71	Crónica	Pacientes que alcanzaron RP ≥30 x 10⁹/L ≥100 x 10⁹/L en los primeros 6 meses de tratamiento	A 3 meses: RP ≥30 x 10⁹/L: 56% RP ≥100 x 10⁹/L: 15% A 6 meses: RP ≥30 x 10⁹/L: 68% RP ≥100 x 10⁹/L: 44%

ETP: eltrombopag; P: placebo; RP: recuento plaquetario

Tabla 5. Estudios realizados con romiplostim en niños con PTI persistente y crónica.

Referencia	Tipo de estudio	n	PTI	Objetivo a evaluar	Resultado
Bussel y col, 2011[38]	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	22 RMP: 17 P: 5	Persistente y crónica	Pacientes que mantuvieron RP ≥50 x 10^9/L durante 2 semanas	RMP: 88% P: 0% (p= 0,0008)
Elalfy y col, 2011[39]	Aleatorizado, controlado con placebo	18 RMP: 12 P: 6	Crónica	Pacientes que mantuvieron RP ≥50 x 10^9/L	RMP: 83,3% P: 0% (p= 0,0004)
Ramaswamy y col, 2014[23]	Observacional, retrospectivo	33 RMP: 21	Reciente, persistente y crónica	Pacientes que alcanzaron RP ≥50 x 10^9/L o ≥20 x 10^9/L sobre el basal durante 2 semanas consecutivas	RMP: 86%
Tarantino y col, 2016[40]	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	62 RMP: 42 P: 20	Persistente y crónica	Pacientes que alcanzaron RP ≥50 x 10^9/L al menos una vez sin terapia de rescate durante 6 o mas semanas	RMP: 52% P: 10% (p= 0,002)
Neunert y col, 2016[22]	Multicéntrico, retrospectivo	79 RMP: 43	Reciente, persistente y crónica	Pacientes que alcanzaron RP ≥50 x 10^9/L al menos una vez	RMP: 86%
Grace y col, 2019[25]	Observacional, prospectivo	120 RMP: 31	Reciente, persistente y crónica	Pacientes que alcanzaron remisión completa a los 6 y 12 meses	RMP: 71%
Grainger y col, 2021[6]	Análisis integrado de 5 ensayos clínicos	282 RMP: 282	Persistente (n: 69) y crónica (n: 213)	Pacientes que alcanzaron RP ≥50 x 10^9/L	Persistente: 88% Crónica: 90%

Tabla 6. Pautas terapéuticas para el tratamiento con agonistas del receptor de trombopoyetina

Eltrombopag

- Vía: oral
- Dosis:
  - 1- 5 años: 25 mg/día
  - mayor de 6 años: 50 mg/día
  - pacientes del sudeste asiático: 50% de la dosis
  - mayor de 6 años con compromiso hepático: 50% de la dosis
  - dosis máxima: 75 mg/día
- Ajuste de dosis: cada 2 semanas mínimo

Romiplostim

- Vía: subcutánea
- Dosis inicial: 1 µg/kg/día
- Modificación de dosis:
  - o con RP <50 x 10^9/L: aumentar 1 µg/kg
  - o con RP >200 x 10^9/L durante 2 semanas consecutivas: reducir 1 µg/kg
  - o con RP >400 x 10^9/L: suspender tratamiento, controlar RP semanalmente y reiniciar cuando el RP sea <200 x 10^9/L, a una dosis reducida en 1 µg/kg de la que estaba recibiendo
  - o si se interrumpe el tratamiento y el RP cae, reiniciar a la dosis que venía recibiendo

RP: recuento plaquetario

Tabla 7. Ventajas y desventajas del tratamiento con rituximab

A FAVOR	EN CONTRA
Remisión prolongada en más del 30% de los pacientes	Remisión duradera (5 años) sólo en 26% de los pacientes
Tolerable, sin efectos adversos severos secundarios a la infusión	Enfermedad del suero en algunos casos
Tratamiento corto (no más de 4 semanas)	Toxicidad a largo término no bien definida
Efectivo pre y post-esplenectomía	Riesgo de inmunosupresión prolongada
Posibilidad de retratamiento efectivo	No hay factor predictivo de respuesta reconocido
No bloquea los efectos de otros tratamientos	No hay estudios aleatorizados
	Costo elevado
	No licenciado para uso en PTI

Tabla 8. Drogas inmunosupresoras utilizables en pacientes pediátricos con PTI crónica

Droga	Dosis usual	Respuesta	Tiempo hasta respuesta	Comentarios
Ciclofosfamida	1,5 gr/m²/dosis EV cada 4 semanas	50%	1 semana a 4 meses	2 a 4 dosis totales
Azatioprina	2-3 mg/Kg/día vía oral	60%	1 a 6 meses	No más de 150 mg/día
Micofenolato mofetil	1 gr 2 veces por día por 3 a 4 semanas	45-75%	4 a 6 semanas	
Ciclosporina A	5 mg/Kg/día por 1 semana Luego 2-3 mg/Kg/día	50-80%	3 a 4 semanas	Ajustar según ciclosporinemia (100 a 200 ng/mL) Vigilar función renal
Vincristina	0,02 mg/Kg/dosis EV 1 vez por semana	10-75%	1 a 2 semanas	Dosis máxima 2 mg – 3 dosis totales
Vinblastina	0,1 mg/kg/dosis EV, cada 5-7 días	10-75%	1 a 2 semanas	Dosis máxima: 10 mg por 3 dosis
Danazol	2-3 mg/kg/día, oral	40 – 60%	14 a 90 días	

Figura 4. Algoritmo terapéutico para PTI persistente y crónica

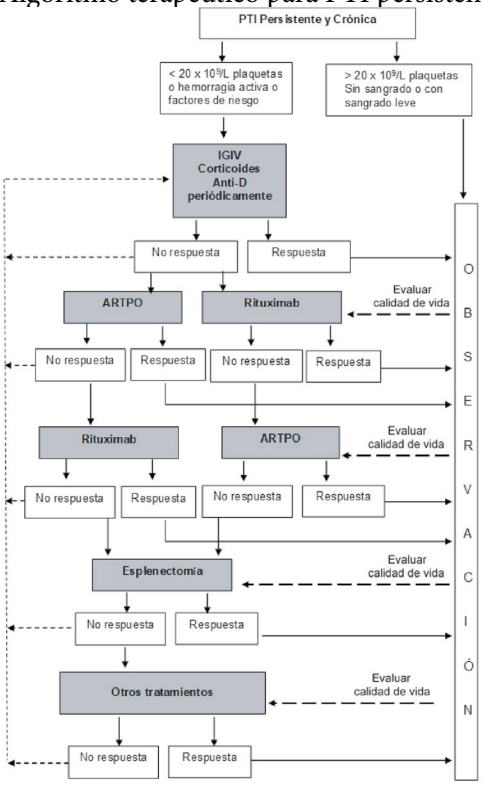


Tabla 9. Diferencias entre tratamiento con agonistas del receptor de trombopoyetina y con rituximab.

	Agonistas del receptor de trombopoyetina	Rituximab
Objetivo	Alcanzar recuento plaquetario seguro (≥ 50 x 10⁹/L)	Alcanzar remisión prolongada o definitiva
Administración	Prolongada. Tiempo de suspensión/disminución de dosis aun no definidos	Limitada a 1-4 semanas. Posibilidad de re-tratamiento exitoso
Licenciado para uso en PTI pediátrica	Si	No

10/264 niños (3,8%) esplenectomizados por distintas causas hicieron sepsis y sólo 1 falleció (0,4%)[53]. Más recientemente, El-Alfy y col comunicaron que 2/98 niños esplenectomizados por PTI (2%) tuvieron sepsis, sin ningún fallecimiento[54]. Los primeros resultados publicados, sobre 134 pacientes, del único estudio prospectivo realizado en PTI *(Splenectomy Registry del ICIS)*, mostraron que 7/134 pacientes (5,2%) hi-

cieron sepsis pero ninguno falleció[50]. En la actualización reciente de este estudio se observó que sólo 5 de 186 casos (2,7%) tuvieron sepsis, pero sin ninguna muerte[51]. En conclusión, los resultados de los estudios más importantes publicados sobre sepsis en pacientes esplenectomizados por PTI en los últimos 20 años muestran una mortalidad prácticamente nula. En los últimos años también se ha comenzado a prestar atención a otra complicación, que es la frecuencia aumentada de eventos trombóticos a mediano/largo plazo.

Drogas inmunosupresoras: su uso debe reservarse para aquellos casos con manifestaciones hemorrágicas severas en los cuales hayan fracasado todas las intervenciones terapéuticas mencionadas previamente. En la tabla 8 se muestran las drogas más utilizadas en PTI pediátrica[13]. Se debe tener en cuenta que, debido a la experiencia pediátrica relativamente escasa con estas terapias, los esquemas terapéuticos indicados son tentativos. De todas ellas, las más recomendadas actualmente son la ciclosporina A y el micofenolato mofetil.

Algoritmo terapéutico recomendado: en la figura 4 se muestra el algoritmo terapéutico recomendado en la guía de la SAH para PTI persistente y crónica[13]. Coincidente con las recomendaciones actuales de otras guías, y ya con suficiente experiencia acumulada sobre el uso de los ARTPOs, el principal cambio realizado respecto a versiones anteriores concierne al orden de prioridades otorgado a las principales opciones terapéuticas. Así, hoy hay amplio consenso en que la esplenectomía debe quedar como tercera opción, debiendo intentarse siempre algún tratamiento farmacológico previo, ya sea con ARTPOs y/o con rituximab. En esta guía se pone en un plano de igualdad a ambas opciones, permitiendo que sea el médico tratante (consensuando con la familia) el que decida cuál utilizar primero, ya que hay diferencias entre ambos tanto en el objetivo terapéutico a lograr como en otras características, como se muestra en la tabla 9.

Conflictos de interés: El autor declara haber recibido honorarios de parte de Novartis por actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Neunert CE, Rose MJ. Romiplostim for the management of pediatric immune thrombocytopenia: drug development and current practice. Blood Adv. 2019;3:1907-1915.
2. Al-Samkari H, Grace EF, Kuter DJ. The role of romiplostim for pediatric patients with immune thrombocytopenia. Ther Adv Hematol. 2020;11:1-13.
3. Giordano P, Lassandro G, Barone A y col. Use of eltrombopag in children with chronic immune thrombocytopenia (ITP): a real life retrospective multicenter experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). Front Hematol. 2020;7:1-7.
4. Tarantino MD, Despotovic J, Roy J y col. Romiplostim treatment for children with immune thrombocytopenia: results of an integrated database of five clinical trials. Pediatr Blood Cancer. 2020; 67:e28630.
5. Chaudhury B, Grainger J. UK second-line paediatric primary ITP therapy analysis. Arch Dis Child. 2021;0:1–2.doi:10.1136/archdischild-2020-320646.
6. Grainger JD, Kühne, Hippenmeyer J, Cooper N. Romiplostim in children with newly diagnosed or persistent primary immune thrombocytopenia. Ann Hematol. 2021 Sep;100(9):2143-2154. doi: 10.1007/s00277-021-04590-0.
7. Cooper N, Grainger J, Westwood JP y col. tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonist therapy in patients with immune thrombocytopenia: results from a modiphied Delphi panel. Acta Haematol. 2021;144:418-426.
8. Kuter DJ, Tarantino MD, Lawrence T. Clinical overview and practical considerations for optimizing romiplostim therapy in patients with immune thrombocytopenia. Blood Rev. 2021 Sep;49:100811. doi: 10.1016/j.blre.2021.100811.
9. Lassandro G, Palladino V, Vecchio GCD y col. Thrombopoietin receptor agonists in children with immune thrombocytopenia: a new therapeutic era. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2021;21:397-406.
10. Provan D, Arnold DM, Bussel JB y col. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3:3780-3817.
11. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM y col. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3:3829-3866.
12. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H y col. Immune thrombocytopenia – Current diagnostics and therapy: recomendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat. 2018:41(suppl 5):1-30.
13. Donato H, Fassi D, Lavergne M y col. Trombocitopenia inmune. En: Guía de Diagnóstico y Tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología. 2021; en prensa.
14. Comité Nacional de Hematología. Donato H, Bacciedoni V, Rapetti MC y col. Trombocitopenia inmune. Guía de diagnóstico y tratamiento. Arch Argent Pediatr. 2019;117 supl 6:S243-S254.
15. Acero-Garces DO, Garcia-Perdomo HA. First line treatments for newly diagnosed primary immune thrombocytopenia in children: a systematic review and network meta-analysis. Curr Pediatr Rev. 2020;16:61-70.
16. Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, Blanchette VS, Macarthur C. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Pediatr. 2005;147:521-527.
17. Ma J, Fu L, Chen Z, Gu H, Ma J, Wu R. High-dose dexamethasone as a replacement for traditional prednisone as the first-line treatment in children with previously untreated primary immune thrombocytopenia: a prospective, randomized single-center study. Int J Hematol. 2020;112:773-779.
18. Qin YH, Zhou TB, Su LN, Lei FY, Zhao YJ, Huang WF. The efficay of different dose intravenous immunoglobulin in treating acute idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. Blood Coagul Fibrinolysis. 2010;21:713-721.
19. Carcao M, Silva M, David M y col. IVMP + IVIG raises platelet counts faster than IVIG alone: results of a randomized, blinded trial in childhood ITP.

Blood Adv. 2020;4:1492-1500.

20. Kühne T, Berchtold W, Michaels LA y col. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry on the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. Haematologica. 2011;96:1831-1837.

21. Parodi E, Russo G, Farruggia LD y col. Management strategies for newly diagnosed immune thrombocytopenia in Italian AIEOP centres: do we overtreat? Data from a multicentre, prospective cohort study. Blood Transfus. 2020;18:396-405.

22. Neunert C, Despotovic J, Haley K y col. Thrombopoietin receptor agonist use in children: data from the Pediatric ITP Consortium of North America ICON 2 study. Pediat Blood Cancer. 2016;63:1407-1413.

23. Ramaswamy K, Hsieh L, Leven E, Thompson MV, Nugent D, Bussel JB. Thrombopoietic agents for the treatment of persistent and chronic immune thrombocytopenia in children. J Pediatr. 2014;165:600-605.

24. Suntsova EV, Chikvina II, Sadoskaya MN y col. Use of romiplostim for newly diagnosed immune thrombocytopenia in children. Pediatr Hematol/Oncol Immunopathol. 2020;1918-26.

25. Grace RF, Shimano KA, Bhat R y col. Second-line treatments in children with immune thrombocytopenia: Effect on platelet count and patient-centered outcomes. Am J Hematol. 2019;94:741-750.

26. Suntsova EV, Demina IM, Ignatova AA y col. Bleeding tendency and platelet function during treatment with romiplostim in children with severe immune thrombocytopenic purpura. Int J Hematol. 2017;105:841-848.

27. Escudero Vilaplana V, Aragonés JH, Fernández-Llamazares CM, Bieler CB, Rodríguez SM, Sáez MS. Use of romiplostim for primary immune thrombocytopenia in children. Pediatr Hematol Oncol. 2012;29:197-205.

28. Donato H, Picón A, Martínez M y col. Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a multicentered study from Argentina. Pediatr Blood Cancer. 2009;52:491-496.

29. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P y col; Intercontinental Cooperative ITP Study Group Registry II Participants. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). Blood. 2013;121:4457-4462.

30. Schifferli A, Holbro A, Chitlur M y col; Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). A comparative prospective observational study of children and adults with immune thrombocytopenia: 2-year follow-up. Am J Hematol. 2018;93:751-759.

31. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S y col; Intercontinental Childhood ITP Study Group; Intercontinental Childhood ITP Study Group. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. J Pediatr. 2003;143:605-608.

32. Elalfy MS, Eltonbary KYEM, El Ghamry IR y col. Intracranial hemorrhage in primary immune thrombocytopenia (ITP): 20 years' experience in pediatrics. Eur J Pediatr. 2021;180:1545-1552.

33. Butros LJ, Bussel JB. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. J Pediatr Hematol Oncol. 2003;25:660-664.

34. Psaila B, Petrovic A, Page LK, Menell J, Schonholz M, Bussel JB. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. Blood. 2009;114:4777-4783.

35. McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. Am J Hematol. 2008;83:150-154.

36. Shimano KA, Neunert C, Bussel JB y col. Quality of life is an important indication for second-line treatment in children with immune thrombocytopenia. Pediatr Blood Cancer. 2021;68:e29023.

37. Grainger JD, Bolton-Maggs PH, Godeau B y col. Diagnosis and management of chronic ITP: comments from an ICIS expert group. Ann Hematol. 2010;89 Suppl 1:11-17.

38. Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM y col. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. Lancet Haematol. 2015;2:e315-325.

39. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T y col. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet. 2015;386:1649-1658. Erratum in: Lancet 2015;386:1630.

40. Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ y col. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. Blood. 2011;118:28-36.

41. Elalfy MS, Abdelmaksoud AA, Eltonbary KY. Romiplostim in children with chronic refractory ITP: randomized placebo controlled study. Ann Hematol. 2011;90:1341-1344.

42. Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS y col. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2016;388:45-54.

43. Khellaf M, Viallard JF, Hamidou M y col. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. Haematologica. 2013;98:881-887.

44. Wang J, Wiley JM, Luddy R, Greenberg J, Feuerstein MA, Bussel JB. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. J Pediatr. 2005;146:217-221.

45. Taube T, Schmid H, Reinhard H, von Stackelberg A, Overberg US. Effect of a single dose of rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. Haematologica. 2005;90:281-283.

46. Parodi E, Rivetti E, Amendola G y col. Long-term follow-up analysis after rituximab therapy in children with refractory symptomatic ITP: identification of factors predictive of a sustained response. Br J Haematol. 2009;144:552-558.

47. Mueller BU, Bennett CM, Feldman HA y col. Pediatric Rituximab/ITP Study Group; Glaser Pediatric Research Network. One year follow-up of children and adolescents with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with rituximab. Pediatr Blood Cancer. 2009;52:259-262.

48. Patel VL, Mahévas M, Lee SY y col. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. Blood. 2012 ;119:5989-5995.

49. Qu M, Zhou J, Yang SJ, Zhou ZP. Efficacy and safety of rituximab for minors with immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. J Int Med Res. 2020;48:1-12.

50. Kühne T, Blanchette V, Buchanan GR y col; Intercontinental Childhood ITP Study Group. Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: A prospective study of 134 children from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. Pediatr Blood Cancer. 2007;49:829-834.

51. Avila ML, Amiri N, Pullenayegum E, Blanchette V, Imbach P, Kühne T, Intercontinental Cooperative Itp Study Group. Long-term outcomes after splenectomy in children with immune thrombocytopenia: an update on the registry data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group. Haematologica. 2020;105:2682-2685.

52. Ramenghi U, Amendola G, Farinasso L y col. Splenectomy in children with chronic ITP: long-term efficacy and relation between its outcome and responses to previous treatments. Pediatr Blood Cancer. 2006;47(5 Suppl):742-745.

53. Jugenburg M, Haddock G, Freedman MH, Forf-Jones L, Ein SH. The morbidity and mortality of pediatric splenectomy: does prophylaxis make a difference? J Pediatr Surg. 1999; 34:1064-1067.

54. El-Alfy MS, El-Tawil MM, Shahein N. 5- to 16-year follow-up following splenectomy in chronic immune thrombocytopenic purpura in children. Acta Haematol. 2003;110:20-24.

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.

Trasplante haploidéntico en aplasia medular

Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia

Palmer, Silvina

Hospital Británico de Bs. As.

spalmer@hbritanico.com.ar

SESION EHA - SAH

TRASPLANTE EN PATOLOGÍAS HEMATOLÓGICAS BENIGNAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 219-228
Octubre 2021

Palabras claves: Anemia aplásica severa, trasplante haploidéntico, enfermedad injerto vs huésped.

Keywords: Severe aplastic anaemia, haploidentical transplant, graft vs host disease.

Resumen

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas es la mejor opción terapéutica para pacientes con anemia aplásica severa (AAS), ya que renueva la hematopoyesis normal y evita la progresión clonal, brindando altas tasas de sobrevida libre de enfermedad. Los mejores resultados se presentan en pacientes jóvenes y con donantes familiares histoidénticos, pero frente a la ausencia de estos surge la necesidad de considerar a los donantes alternativos en todos los grupos etarios. El trasplante haploidéntico en AAS presentaba altas tasas de enfermedad injerto vs huésped (EICH) y fallas del mismo haciéndolo una práctica no recomendada. Con el desarrollo de nuevas estrategias para la profilaxis de EICH los resultados han mejorado en los últimos años. El uso de ciclofosfamida post trasplante ha sido un punto de inflexión en el desarrollo del TCPH haploidéntico en AAS obteniendo bajas tasas de EICH. Los esquemas basados en timoglobulina y factores de crecimiento hematopoyético han demostrado tasas de sobrevida similares a los TCPH con hermanos histoidénticos. La selección del donante, la fuente de las CPH y la estrategia de profilaxis de la EICH son aspectos en constante evolución que impactan en los resultados del TCPH haploidéntico. En esta revisión se describirán los estudios que generaron el desarrollo de nuevos regímenes de acondicionamiento, los beneficios de las estrategias de profilaxis de EICH y los resultados del TCPH haploidéntico en todos los escenarios de la AAS.

Introducción

La anemia aplásica es una grave e infrecuente enfermedad caracterizada por una falla medular primaria debido a la ausencia o insuficiencia de los precursores hematopoyéticos.

Para los pacientes (ptes) con diagnóstico reciente de anemia aplásica (AA) las estrategias terapéuticas de primera línea son el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) y el tratamiento inmunosupresor (TIS).[1]

El trasplante es la única opción curativa ya que reconstituye la hematopoyesis normal y elimina el riesgo de evolución clonal. Los resultados del TCPH en AA han mejorado significativamente logrando

una sobrevida cercana al 70-90%. Ésta varía según la edad del paciente, siendo los <40 años los que obtienen las mejores tasas.[2] En pacientes jóvenes la sobrevida global (SG) ha mejorado década tras década, desde un 58% antes del 2000, al 73% entre 2001-2010, llegando al 90% para los años 2011 al 2018.

Estos avances se deben al desarrollo de nuevas estrategias de acondicionamiento y mejor tipificación del HLA en donantes alternativos. El diagnóstico temprano, las profilaxis y el tratamiento de infecciones bacterianas, virales y micóticas han evolucionado generando menor morbi-mortalidad en los pacientes con AA.

El seguimiento de los pacientes con AAS requiere de centros que dispongan de hemocomponentes irradiados y biología molecular para el monitoreo de las reactivaciones virales. La detección precoz de citomegalovirus (CMV) y Epstein Barr virus permite la instauración de terapias preemptivas con antivirales y rituximab, reduciendo significativamente las formas graves de la enfermedad. En la actualidad es posible considerar el uso del letermovir, droga que no presenta toxicidad hematológica ni renal, como profilaxis de CMV en pacientes de alto riesgo, como lo son los sometidos a TCPH por AA.[3]

El soporte clínico, transfusional y las estrategias de acondicionamiento que se llevan a cabo en centros con experiencia en el tratamiento de pacientes con AAS hacen que los resultados en la SG sean más alentadores. Un estudio publicado por el EBMT en 2018 muestra una mejoría significativa en la SG de los pacientes > 40 años en centros con experiencia en TCPH en AAS, el llamado *efecto centro*.[4] Fig. 1.

Sin embargo, en los pacientes mayores no sometidos a TCPH, la SG no ha cambiado significativamente en las últimas décadas. A pesar de los avances en las tasas de respuesta con los TIS, los pacientes no tienen una cura de su enfermedad y se enfrentan a serias complicaciones como la falta de respuesta, la recaída y la evolución clonal.

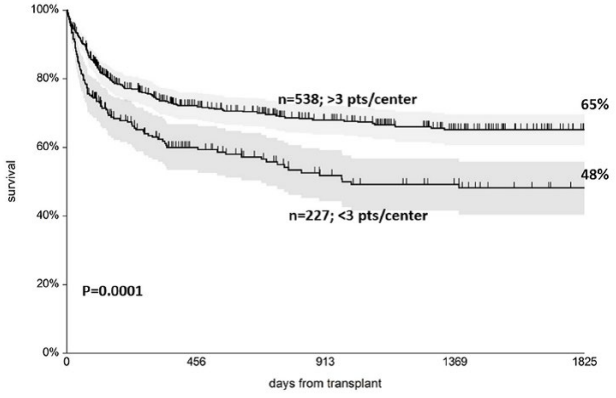
La edad es un factor definitorio en la evolución del trasplante por AA y es la base de las actuales recomendaciones de tratamiento. [5]

INDICACIONES TERAPEUTICAS EN AAS

- **Pacientes menores de 40 años: TCPH con donante relacionado histoidéntico (DR). Primera línea.**
- **Pacientes menores de 20 años: TCPH con donante no relacionado (DNR) HLA 8/8 podría considerarse como primera línea.**
- **Pacientes mayores de 40 años y pacientes jóvenes sin DR: TIS con globulina anti-timocito (ATG), ciclosporina (CsA) y eltrombopag.**[6]
- **TCPH con donantes alternativos: DNR, donante haploidéntico (DH), cordón umbilical (CU) en AAS recaída/refractaria (R/R) como segunda línea.**

El rápido desarrollo del TCPH haploidéntico (TCPH HID) en leucemias agudas generó que centros experimentados comenzaran a considerarlo en pacientes con AAS. Así es como en la actualidad el trasplante con DH se considera una alternativa en pacientes con AA severa recaída o refractaria al TIS, aunque diversos trabajos lo proponen como una estrategia

Figura 1. Sobrevida de >40 años con AAS en centros con más o menos de 3 pacientes trasplantados.



Del artículo: Giammarco S. y col. European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anemia Working Party. Transplant outcome for patients with acquired aplastic anemia over the age of 40: has the outcome improved? Blood 2018 Apr 26;131(17): 1989–92.

de primera línea en pacientes jóvenes.

Comienzos del TCPH HID en aplasia medular

Las experiencias iniciales con donantes haploidénticos no fueron satisfactorias debido a las altas tasas de enfermedad injerto vs huésped (EICH), de fallo del injerto (GF *por graft failure*) y de las complicaciones relacionadas al procedimiento. La combinación habitual de CsA y metotrexate (MTX) como profilaxis fue asociada a tasas inaceptables de EICH. En el año 1996, el grupo de Seattle presentó una cohorte de 40 pacientes sometidos a TCPH HID, 20 de los cuales recibieron CsA y MTX, mientras que 14 sólo recibieron MTX como profilaxis de EICH. [7] El régimen de acondicionamiento (RA) consistía en la combinación de ciclofosfamida (CFM) ± ATG ± irradiación corporal total (TBI *por total body irradiation*).

- Aquellos acondicionados con CFM + ATG (14 ptes) desarrollaron EICH aguda grado II-IV en un 64,3%. Entre los 14 pacientes evaluables con CFM + TBI, el 78,6% presentó EICH aguda grado II-IV.
- La EICH crónica se presentó en el 40-75% de los casos con diversas estrategias de prevención.
- Estos regímenes también condujeron a tasas inaceptables de GF (10-50%) con resultados desalentadores de SG a 5 años (0% y 50% en los dos grupos de tratamiento).

En las décadas posteriores, el desarrollo de estrategias de profilaxis de EICH más intensivas ha optimizado los resultados de los TCPH en AAS con donantes haploidénticos. Esto dio origen a esquemas terapéuticos conocidos actualmente como el protocolo de Beijing y el protocolo de Baltimore.

Protocolos con G-CSF y ATG

En el año 2012 Xu y col. publican un estudio realizado en 19 pacientes refractarios a TIS que fueron sometidos a TCPH HID sin manipulación del inóculo.[8] La mediana de edad era de 19 años (5-33), AAS 68.4% y AA muy severa 31.6%. El esquema se compuso de:

- **RA: Busulfán (Bu) 3.2mg/Kg/día por 2 días + CFM 50 mg/Kg/día por 4 días + ATG 2.5 mg/Kg/día por 4 días.**
- **Profilaxis de EICH: CsA desde el día+9 + micofenolato mofetil (MMF) 0.5 mg/día: día +9 al +30 y 0.25 mg/día: día +31 al +60 + dosis ajustadas de MTX los días +1 (15 mg/m^2) y +3+6+11 (10 mg/m^2).**
- **Fuente de CPH: médula ósea (MO) + sangre periférica (PBSC) estimuladas con G-CSF.**

Esta estrategia será conocida como el protocolo de Beijing.

Todos los pacientes tuvieron engraftment mieloide, pero 2 desarrollaron falla tardía del injerto. Las tasas de EICH aguda fueron 42.1±11.3% grados II-IV y 21.1±9.4% grados III-IV. De los 16 pacientes que sobrevivieron luego de los primeros 100 días, 9 desarrollaron EICH crónica. La SG alcanzada fue 64.5% con una mediana de seguimiento de 2 años.

Este esquema fue utilizado posteriormente por otros centros que comenzaron a reportar resultados alentadores.

En 2017 y 2018 el Instituto de Hematología de la Universidad de Pekín lo reprodujo en dos cohortes (52 niños y 51 adultos) sin evidenciar falla del injerto.

En los pacientes pediátricos las tasas de EICH aguda grado II-IV, grado III-IV y EICH crónica fueron 39.2%,13.7% y 34.2%, respectivamente.[9]

En la cohorte de adultos los resultados fueron 20.0%, 6.0% y para la EICH crónica 14.0% con sólo 2.5% de formas moderadas-severas.[10]

Las tasas de sobrevida libres de falla del injerto (SLF) a 3 años fueron 82.7% y 83.5% en niños y adultos.

Resultados en AAS R/R como estrategia de rescate

Huang y col publican en el 2016 el **primer estudio prospectivo y multicéntrico para evaluar la seguridad y eficacia del TCPH HID en AAS como tratamiento de rescate.[11]**

Se analizaron 101 pacientes entre 2012-2015, tanto adultos como pediátricos (rango: 2-45 años), y se compararon los resultados con TCPH con DR realizados en los mismos centros.

Con un seguimiento promedio de 18 meses para los TCPH HID, la SG a 3 años y la sobrevida libre de falla (SLF) arrojaron resultados alentadores, 89% y 86.8%. Los engraftments mieloide y de plaquetas fueron de 12 y 15 días, respectivamente. Las incidencias de EICH aguda grado II-IV y crónica fueron mayores con los DH (EICH aguda 33.7% vs 4.2%, $p < 0.001$; EICH crónica 22.4% vs 6.6%, $p = 0.014$), pero las tasas de grados III-IV no mostraron diferencias.

En el análisis multivariado la SG en relación a los DR fue similar, sólo la EICH aguda grave estuvo asociada a peores resultados.

Comparación con DR y DNR

Zhang publica en el 2020 un trabajo multicéntrico comparando los resultados obtenidos con este esquema de acondicionamiento y profilaxis de EICH en **TCPH DH vs DR y DNR en pacientes >40 años sin respuesta al tratamiento con CsA.**[12]

Se analizó una cohorte de 85 ptes (35 DH, 38 DR, 12 DNR) durante un seguimiento promedio de 17.6 meses donde no se evidenció falla del injerto. El tiempo de engraftment de neutrófilos fue similar en los 3 grupos (13/12/12 días). Todos los ptes con TCPH HID mantuvieron quimera completa del donante, mientras que en el grupo de los DR se reportó un 5.3% de quimera mixta.

Con respecto a la EICH aguda, el TCPH HID (24.7%) mostró tasas similares a la de los DNR (25%)vs los DR 5.3%. La incidencia de grados III-IV fue del 8.6% en los DH, sin presentarse estas formas en los otros donantes.

En cuanto a la incidencia a 3 años de EICH crónica, los resultados fueron 30.2% DH, 2.9% DR y 27.3% DNR, pero en las formas moderadas la diferencia estadística no fue significativa y no se presentaron formas severas.

Al analizar los datos de supervivencia, éstos fueron promisorios, ya que tanto la SG como la SLF mostraron resultados comparables en los 3 grupos. Fig.2.

Una limitación de este estudio es el número de la muestra que condicionó el análisis estadístico y la posibilidad de definir factores de riesgo por el análisis de regresión Cox. De todos modos, el trabajo mostró alentadoras tasas de sobrevida en los TCPH HID en >40 años.

<u>Resultados como tratamiento de primera línea</u>

Luego de comprobar que los resultados del TCPH HID en distintas edades y como estrategia de rescate eran comparables a los de DR y DNR se plantea, sobre todo en los grupos orientales, la posibilidad de compararlos como una estrategia de primera línea.

Esto llevó a la realización de ***un estudio de registro multicéntrico para evaluar los resultados de TCPH con DH (85 ptes) vs DR (69 ptes) como estrategia de 1ra línea.***[13]

Los TCPH HID recibieron el protocolo de Beijing, mientras que los TCPH con DR fueron acondicionados con CFM+ATG o CFM+ATG+Flu.

Los TCPH HID tuvieron una mayor incidencia de EICH aguda grado II-IV (30.3 vs. 1.5%, $p < 0.001$), grado III-IV (10.1 vs. 1.5%, $p = 0.026$) y EICH crónica en el 1er año (30.6 vs. 4.4%, $p < 0.001$) pero la EICH extensa fue similar (3.4 vs. 0%, $p = 0.426$).

La SG a 3 años fue 86.1% y 91.3% ($p = 0.358$) así como la SLF fue 85.0% y 89.8% ($p = 0.413$), sin diferencias en ambos grupos.

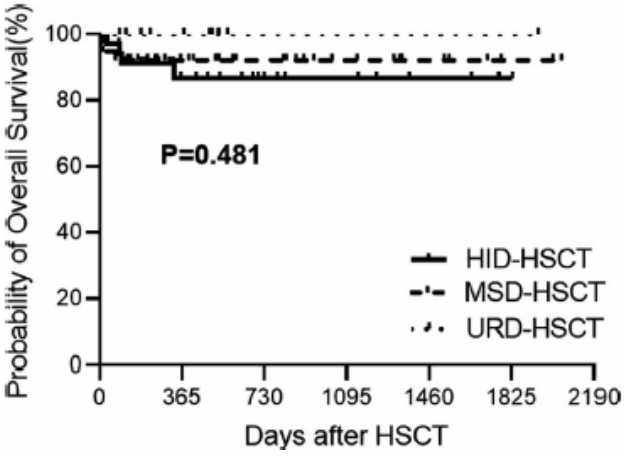
Los resultados obtenidos en las tasas de supervivencia permitieron considerar el TCPH HID como estrategia de primera línea.

Resultados del TCPH HID en primera línea en comparación con TIS

La comparación entre TCPH HID vs TIS fue reportada en una revisión sistemática publicada en el 2021.[14]

Yang y col sobre el análisis de 447 ptes (262/447 TIS + eltrombopag) tratados entre 2010 y 2020 concluyen

Figura 2. Probabilidad de sobrevida global



Del artículo: Zhang YY y col. Comparable survival outcome between transplantation from haploidentical donor and matched related donor or unrelated donor for severe aplastic anaemia patients aged 40 years and older: a retrospective multicentre cohort study. Clin Transplant. 2020.

que **no hay diferencias significativas en la SG.**
El grupo de TIS presentó tasas de remisión completa inferiores, mayor evolución clonal y recaída. Las principales causas de mortalidad fueron infecciones para ambos grupos y EICH en los TCPH HID.
Los pacientes mayores respondieron mejor al TIS, pero el análisis por subgrupos de edad no mostró una diferencia significativa en la SG.
En pacientes jóvenes también se realizó un meta-análisis comparando las complicaciones del TIS vs TCPH HID y la SG en primera línea.[15] En 491 ptes (mediana de 8 años, rango 1-18) evaluados **no se encontró diferencia en la SG** a 1/3/5/10 años mientras que la SLF fue mejor en los TCPH HID. Las tasas de EICH aguda, EICH aguda III-IV y crónica fueron 54%, 11% y 43%. La incidencia de infecciones en los TCPH fue mayor pero sin tener impacto en la SG (76% vs 45%).
El esquema con ATG/GCSF es utilizado principalmente en Asia, una población donde la incidencia de AA es mayor que la reportada en occidente. Es probable que los resultados publicados no puedan ser reproducidos en poblaciones con diferentes características. Sin embargo, los estudios antes descriptos cuentan con gran cantidad de pacientes y muchos de ellos cotejan estrategias utilizadas en Europa y Estados Unidos con resultados comparables.
En China el número de TCPH HID en AAS ha aumentado del 32% en el 2008 al 51% en 2019, considerándose una estrategia de primera línea.[16]

Protocolos con Ciclofosfamida post trasplante

Avances en el uso de la CFM en la AA
La CFM forma parte de la historia del tratamiento de la AA, tanto en los esquemas inmunosupresores como en las estrategias de trasplante de CPH. En el año 1972 Thomas realiza el primer trasplante en AA utilizando altas dosis de CFM como acondicionamiento. Posteriormente se publicaron reportes afianzando el concepto de las propiedades linfocitotóxicas de la CFM al demostrar reconstitución autóloga luego de TCPH alogénicos. Esta hipótesis se desarrolló en un trabajo donde los ptes con AAS eran tratados con altas dosis de CFM sin someterse a TCPH. De 10 ptes, 7 obtuvieron remisión, pero el período de aplasia fue tan prolongado que puso esta práctica en desuso.
En la última década se demostró el efecto de la CFM sobre la alloreactividad de los linfocitos T de los injertos trasplantados, dando origen a la estrategia de su uso post infusión de CPH alogénicas. Se cree que los linfocitos T alloreactivos estarían en la fase S al día+3 post trasplante y que son eliminados por la CFM como un efecto de purga o depleción in vivo. Otros posibles mecanismos de control de la EICH serían la reducción de las células CD4+ y CD8+ efectoras y un efecto permisivo sobre las CD4+ reguladoras.
El uso de CFM post trasplante (CFMPT) cobró relevancia en el contexto del TCPH con donantes haploidénticos.
La estrategia de la CFMPT en combinación con RA no mieloablativo (NMA) para patologías hematológicas se asoció a tasas de EICH aguda y crónica similares a los TCPH con DR.[17,18]
En patologías no malignas donde la EICH, por ende, el efecto injerto vs tumor no es beneficioso para evitar la recaída, la CFMPT se consideró como una alternativa en el TCPH de la anemia aplásica. [19,20]

Primeros esquemas con CFM post TCPH
Inicialmente, los RA NMA que utilizaron CFMPT en AA estaban compuestos por:

- **RA: CFM 14.5mg/Kg/día por 2 días + Flu 30mg/m2 por 5 días + TBI 200-600cGy en 1 día.**
- **Profilaxis de EICH: CFM 50mg/Kg/día en día +3+4 + tacrolimus (FK) por 9 meses+ MMF hasta día +35.[21]**

Los primeros trabajos basados en esta estrategia mostraron bajas tasas de EICH aguda y crónica pero elevadas tasas de falla del injerto (6-25%) y, por consiguiente, impacto en la SG.
En el 2015, Prata y col publican los resultados de una cohorte de 33 ptes con trasplante HID y CFMPT con baja incidencia de EICH, pero donde sólo el 67% obtuvo engraftment mieloide.[22]
Con el objetivo de reducir las fallas del injerto se consideró intensificar el esquema mediante el aumento de las dosis de TBI o el agregado de ATG o Busulfán.

Incremento de las dosis de TBI
El grupo brasilero realizó el estudio retrospectivo con mayor cantidad de ptes (n=55) con TCPH HID y CFMPT en AAS recaída/refractaria.
Se identificaron 4 cohortes según la intensidad del acondicionamiento, que se basó en el aumento de la

CFM del RA o de la dosis de TBI. La incidencia de falla del injerto fue del 15%, las tasas de EICH aguda grado II-IV y crónica fueron 14% y 9% respectivamente y la SG a 2 años se mantuvo en el 79%. Llamativamente, los pacientes que recibieron mayores dosis de TBI o CFM y/o un inóculo de CD34+ > 3.2 x 10^6/Kg presentaron una mejor sobrevida libre de recaída.

Este protocolo demostró que el aumento de la intensidad del acondicionamiento es beneficioso en el engraftment cuando se utiliza CFMPT.[23]

Intensificación con ATG: Protocolo de Baltimore.

En el 2017 el grupo de Baltimore modifica el esquema de CFMPT al agregar ATG y obtiene mejores resultados en lo que respecta a la falla del injerto.[24]

El esquema está compuesto por:

- **RA: Flu 30 mg/m²/día por 5 días + CFM 14.5 mg/kg/día por 2 días + ATG 0.5–2 mg/kg/día por 3 días + TBI 200-400cGy por 1 día.**
- **Profilaxis de EICH: Desde el día +5 FK + MMF 30 mg/kg/día. CFMPT 50 mg/Kg/día en día +3+4.**
- **Fuente de CPH: médula ósea.**

Posteriormente, DeZern reporta sobre una cohorte de 37 ptes sólo 4 fallas de injerto (11%). En el subgrupo que recibió mayor dosis de irradiación (400cGy) no se produjeron fallas.

Las tasas de EICH grado II-IV y la acumulativa de EICH crónica a 2 años fueron del 11% y 8%. Con un seguimiento promedio de 32 meses, la SG alcanzó el 94,6% demostrando el impacto en la intensificación del esquema.[25] Fig.4.

Esta estrategia, conocida como el esquema de Baltimore demostró un engraftment adecuado con tasas aceptables de EICH.

Estos resultados se reprodujeron en un estudio prospectivo de sólo 16 ptes, pero que confirma el efecto beneficioso del agregado de ATG al protocolo inicial.

Actualmente se desarrolla un trabajo prospectivo multicéntrico en Estados Unidos basado en esta plataforma comparando TCPH HID y DNR en primera línea. (NCT02833805).

Estrategias con Busulfán

Continuando con este racional, otros centros agregaron Bu al esquema tradicional de Baltimore. En 2016, Guo y col. presentan un esquema con esta combinación:

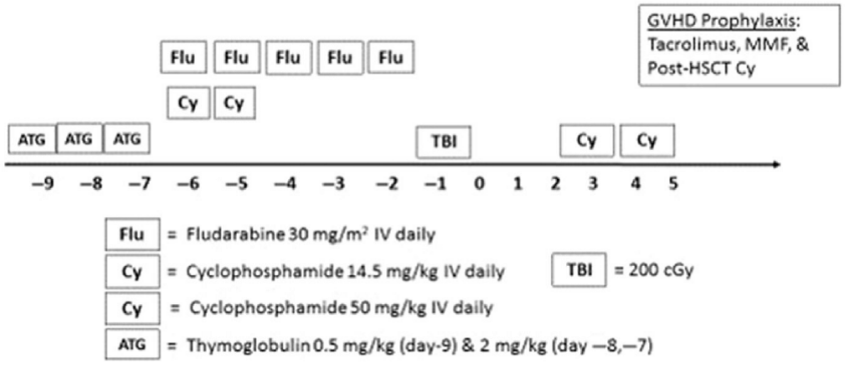
- **RA: Bu 3.2mg/Kg/día por 1 día + FLU 30 mg/m2/día por 4 días + CFM 400 mg/m²/día por 3 días + ATG 1.25 mg/kg por 2 días.**
- **Profilaxis de EICH: CFMPT 50 mg/kg día +3 + CsA + MTX + MMF.**
- **Fuente de CPH: MO y PBSC estimuladas con G-CSF.**

Sobre una población de 20 ptes previamente tratados con TIS y una mediana de edad de 17.8 años (rango 6-37) reportaron falla del injerto y tasas de EICH aguda II-IV de 15 y 25% respectivamente.[26]

Este esquema es un híbrido entre los protocolos de Beijing y Baltimore. No se reportó mayor toxicidad, pero las tasas de fallo tampoco se redujeron significativamente.

Otros grupos han desarrollado acondicionamientos

Figura 3. Esquema de Baltimore con ATG



Del artículo: DeZern A, Zahurak M, Symons H y col. Alternative Donor Transplantation with High-Dose PostTransplantation Cyclophosphamide for Refractory Severe Aplastic Anemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2017 March; 23(3): 498–504.

libres de TBI, pero con el agregado de sirolimus o abatacept con el objetivo de bloquear la estimulación de las células T. Estos trabajos son reportes aislados con escaso número de pacientes, se requiere de una mayor población para llegar a resultados concluyentes.[27,28]

Protocolo con depleción T *in vitro*

La depleción de linfocitos T es otra estrategia para reducir la incidencia de la enfermedad injerto contra huésped. Las células deplecionadas previo a la infusión pueden ser CD3+, CD19+ y, más recientemente, αβ+.

Hasta la fecha sólo un grupo en Corea ha realizado TCPH haploidéntico en AAS con esta técnica. Con un régimen de acondicionamiento compuesto por la combinación de Flu + CFM y ATG con o sin TBI reportaron (n=12 ptes) tasas de EICH aguda y crónica de 33% y 22%, respectivamente. La falla primaria se produjo en un solo paciente y el 16.7% desarrollaron falla secundaria. En un reporte publicado posteriormente, donde suman 13 ptes (total 25 ptes), informan un 4% de falla primaria y 16% de rechazo. La SG a 3 años fue del 91%.

Los limitantes de esta estrategia la accesibilidad y el costo de la depleción principalmente.

Selección del donante haploidéntico

La mayoría de los pacientes poseen más de un potencial donante haploidéntico. La elección del mejor donante es crucial en el éxito del trasplante. Esto ha sido explorado en gran cantidad de trabajos con los distintos acondicionamientos conocidos para TCPH HID, aun así, continúa siendo un aspecto controversial.

Los protocolos basados en la combinación de G-CSF/ATG utilizando el donante más joven, con mismatch en NIMA han obtenido las mejores tasas de sobrevida en patologías hematológicas.[29]

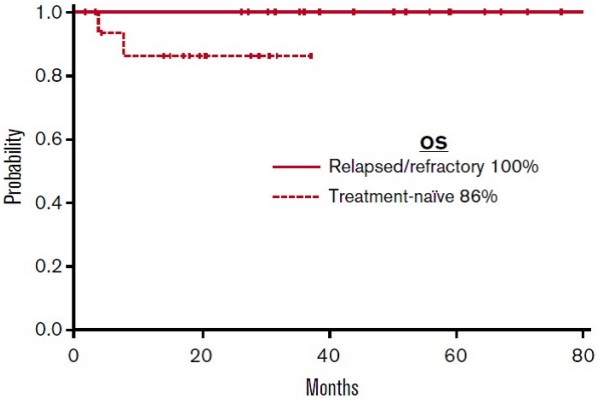
En los esquemas con CFM post trasplante la elección de donantes añosos se asoció a una mayor mortalidad relacionada al TCPH, pero demostró menores tasas de recaída. Al comparar como donantes a padres/madres vs hermanos, los progenitores muestran inferiores resultados, esto fortalece la selección del donante adulto de menor edad para este tipo de trasplante.[30,31]

Vínculo entre donantes: En un estudio basado en datos de registro se analizaron los resultados en función de la relación intra-familiar. La muestra era de 392 ptes con AAS cuyos donantes HID fueron: 223 padres, 47 madres, 91 hermanos, 29 hijos, 2 medios hermanos.

La SLF a 2 años fue discretamente mayor con los hijos 92.5% en comparación a padres 82.8%, madres 86.7% y hermanos 80.8% pero no estadísticamente significativa. Con respecto a la EICH crónica las madres mostraron peores tasas que los padres con el análisis Cox (HR 1.8404 p=0.027), pero al ser comparadas con hermanos e hijos no se encontraron diferencias.[32]

Grupo ABO: La compatibilidad ABO es un factor predictivo en el TCPH HID. Se ha demostrado que el mismatch ABO menor es un determinante de riesgo para el desarrollo de formas graves de EICH aguda. En el estudio de la Universidad de Pekín el

Figura 4. Sobrevida global



Del artículo: DeZern AE, Zahurak ML, Symons HJ, y col. Haploidentical BMT for severe aplastic anemia with intensive GVHD prophylaxis including posttransplant cyclophosphamide. Blood Adv. 2020 Apr 28;4(8):1770-1779.

riesgo de EICH aguda grado III-IV se incrementó casi 4 veces con la incompatibilidad ABO menor (95% CI 1.520–7.909, p = 0.003). No se evidenció asociación entre incompatibilidad ABO y riesgo de EICH crónica y la SG.

Ma YR y col. analizaron un total de 199 ptes con AA que recibieron TCPH de donantes HID con compatibilidad ABO (n=114), incompatibilidad ABO menor (n = 47) e incompatibilidad ABO mayor (n = 38). Los tiempos de engraftment mieloide y de plaquetas fueron similares en todos los grupos y no existió ningún caso de aplasia de serie roja. Este estudio también demostró mayor incidencia de EICH aguda grado III-IV con el mismatch ABO menor (ABO compatible: 6.14 ± 0.05%, ABO menor: 19.15 ± 0.34%, y ABO mayor: 10.53 ± 0.25%; p = 0.051), mientras que las tasas de EICH aguda II-IV y crónica, la mortalidad y la recaída no se vieron modificadas.[33]

Compatibilidad HLA: En los TCPH HID por patologías hematológicas el número de disparidades del HLA no ha sido relacionado con resultados deletéreos.[34] Existen algunas poblaciones donde es posible hallar DH con muy escasas discrepancias del HLA. El mismatch en 0 o 1 locus ha demostrado menores tasas de EICH grado II-IV en comparación a >1 mismatch en 3 locus en los TCPH HID. En la AA no debería considerarse una estrategia diferente en la selección del donante, sin embargo estos resultados podrían interpretarse como producto del uso de diferentes RA con mayor inmunosupresión y por la fisiopatología de la enfermedad.[32]

Cuando exista más de un donante, el de menor incompatibilidad debería ser priorizado, así como el que posea una combinación de HLA más favorable en la dirección de huésped vs injerto para minimizar el riesgo de falla del mismo.

La presencia de anticuerpos anti HLA (DSA) aumenta el riesgo de falla del injerto en el TCPH alogénico y esto ha sido demostrado particularmente en el trasplante haploidéntico. Es por ello que se sugiere la selección de DH donde no exista la presencia de DSA, y en el caso de que esto no sea posible, utilizar estrategias de desensibilización.[35]

Sin duda, la selección del mejor donante HID es un desafío y se podría concluir que frente a varios donantes con igual mismatch HLA los factores a considerar en orden de importancia serían:

- **Compatibilidad ABO.**
- **Estatus de CMV: paciente CMV(-)/donante CMV(-) y paciente CMV(+)/donante CMV(+).**
- **Edad: menores de 40 si es posible.**
- **Sexo masculino, luego mujeres nulíparas, por último multíparas.**

Es importante considerar que todos estos resultados han sido obtenidos de trabajos retrospectivos. La incompatibilidad ABO y el tipo de donante no impactan en la sobrevida, pero si en las tasas de EICH. Dado que la AAS es una enfermedad no maligna donde la SG no es el único objetivo, la elección del mejor donante debe considerar los riesgos de EICH y su impacto en la calidad de vida de los pacientes que sobreviven al procedimiento.

Fuentes de CPH en TCPH HID en AAS

La selección de la fuente de CPH es crucial en las patologías hematológicas malignas. La MO posee altos recuentos de células CD34+ y menor riesgo de EICH.

Las CPH obtenidas de sangre periférica (PBSC) generan engraftment mieloide y reconstitución inmunológica más rápida, pero con mayor riesgo de EICH.

Un estudio del EBMT con 692 ptes con TCPH DR por AAS demostró, en ptes <20 años, mayor riesgo de EICH crónica y mortalidad en los que recibieron PBSC vs MO. La SG a 5 años fue PBSC 73% y MO 85%.[36]

En los TCPH HID diferentes fuentes y combinaciones de CPH han sido utilizadas en pacientes con AAS.

- **Los protocolos con CFMPT, utilizados principalmente en Estados Unidos prefieren el uso de médula ósea, sin embargo, en Europa las PBSC son elegidas sin reportarse mayor incidencia de EICH.**
- **En China se utiliza mayoritariamente el protocolo de Beijing, que tiene como estrategia para optimizar el recuento de células CD34+ la combinación de PBSC y MO estimuladas con GCSF. La colecta de MO se realiza el día de la infusión de CPH, con un objetivo de células mononucleares de 2-4 x10^6/Kg. La colecta por leucoaféresis se realiza al día siguiente. El recuento de células mononucleares (MO+PBSC) es 6-8 x 10^6/Kg.**

Xu y col compararon ambos protocolos en un estudio basado en datos del registro chino de trasplante de médula ósea (CBMTR).[37]

En el grupo de CFMPT (n=20) la incidencia de falla

del injerto fue 5.6%, mientras que con el esquema de Beijing (n=80) se reportó un 2.5%, una diferencia no estadísticamente significativa. Sin embargo, el engraftment mieloide fue más prolongado con el uso de CFMPT (16 vs 12 días, p<0.001).

Los resultados de las tasas de EICH aguda y la SLF fueron similares en ambos grupos.

Conclusiones

El trasplante con donantes haploidénticos es una estrategia que se encuentra en rápida expansión, siendo utilizado en pacientes con AAS R/R así como en primera línea.

En los últimos años el progreso ha sido significativo, el desarrollo de nuevas profilaxis de EICH con ATG/G-CSF y CFMPT permite obtener tasas de engraftment mayores al 90% y de EICH crónica menores al 10%.

Las modificaciones que surgen en forma permanente a estos esquemas genera nuevos resultados, cada vez más alentadores y permite considerar el TCPH HID en diferentes edades y etapas de la enfermedad. El régimen de acondicionamiento ideal en la AAS resultará del equilibrio entre un engraftment completo y duradero, la menor toxicidad, la ausencia de EICH y que permita el desarrollo en todos los pacientes (adultos y jóvenes) del potencial curativo del TCPH. En patologías no malignas, como la AA, es beneficioso el uso de esquemas que minimicen el desarrollo de EICH, dado que esto impacta en la calidad de vida de los pacientes en forma significativa. La selección del donante HD, de la fuente de CPH y la presencia de anticuerpos anti HLA son aspectos que tiene relación directa con el éxito del procedimiento, estudios prospectivos y con mayor cantidad de pacientes son necesarios para definir algoritmos de trabajo.

El soporte clínico, infectológico y la experiencia del equipo de TCPH tiene un impacto beneficioso en los pacientes con AA.

Por último, dado que la mayoría de los estudios están basados en datos y análisis retrospectivos, estos tienen sus limitaciones. En el futuro cercano, el desarrollo de trabajos multicéntricos, prospectivos y con uniformidad en los esquemas utilizados nos brindarán más herramientas para seleccionar la mejor estrategia para nuestros pacientes. Debemos recordar que el objetivo último no es sólo alcanzar las mejores tasas de sobrevida sino brindar la mejor calidad de vida.

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

Bibliografía

1. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. Blood 2017. Mar 2016;129(11):1428–36.
2. Bacigalupo A, Benintende G. Bone marrow transplantation for acquired aplastic anemia: What's new. Best Practice & Research Clinical Haematology Volume 34, Issue 2, June 2021.
3. Marty FM. y col. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. N Engl J Med. 2017 Dec 21;377(25):2433-2444.
4. Giammarco S. y col. European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anemia Working Party. Transplant outcome for patients with acquired aplastic anemia over the age of 40: has the outcome improved? Blood 2018 Apr 26;131(17): 1989–92.
5. R. Iftikhar, Q.u.N. Chaudhry, F. Anwer, y col., Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: current indications and transplant strategies, Blood Reviews (2019).
6. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, y col. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. N Engl J Med. 2017;376(16):1540-50.
7. Wagner JL, Deeg HJ, Seidel K, y col. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia from genotypically HLA-nonidentical relatives. An update of the Seattle experience. Transplantation. 1996;61(1):54–61.
8. LP Xu, KY Liu, DH Liu y col. A novel protocol for haploidentical hematopoietic SCT without in vitro T-cell depletion in the treatment of severe acquired aplastic anemia. Bone Marrow Transplantation (2012) 47, 1507–1512
9. Xu LP, Zhang XH, Wang FR, y col. Haploidentical transplantation for pediatric patients with acquired severe aplastic anemia. Bone Marrow Transplant. 2017;52(3):381–387.
10. Xu LP, Xu ZL, Wang FR, y col. Unmanipulated haploidentical transplantation conditioning with busulfan, cyclophosphamide and anti-thymoglobulin for adult severe aplastic anaemia. Bone Marrow Transplant. 2018;53(2):188–192.
11. Xu LP, Wang SQ, Wu DP, y col. Haplo-identical transplantation for acquired severe aplastic anaemia in a multicentre prospective study. Br J Haematol. 175(2): 265–274. 2016.
12. Zhang YY, Mo WJ, Zuo YY, y col. Comparable survival outcome between transplantation from haploidentical donor and matched related donor or unrelated donor for severe aplastic anaemia patients aged 40 years and older: a retrospective multicentre cohort study. Clin Transplant. 2020: e13810.
13. Xu LP, Jin S, Wang SQ, y col. Upfront haploidentical transplant for acquired severe aplastic anemia: registry-based comparison with matched related transplant. J Hematol Oncol. 10(1): 25. 2017.
14. Yang Y, Ji J, Tang Z and Han B (2021). Comparisons Between Frontline Therapy and a Combination of Eltrombopag Plus Immunosuppression Therapy and Human Leukocyte Antigen-Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Severe Aplastic Anemia: A Systematic Review. Front. Oncol. 11:614965.
15. Geng C, Liu X, Chen M, Yang C, y col. Comparison of frontline

treatment with intensive immunosuppression therapy and HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for young patients with severe aplastic anemia – A meta-analysis. Leukemia Research, Volume 88, 2020, 106266.

16. Xu, ZL., Huang, XJ. Haploidentical stem cell transplantation for aplastic anemia: the current advances and future challenges. Bone Marrow Transplant 56, 779–785 (2021).
17. Luznik L, Jones RJ, Fuchs EJ. High-dose cyclophosphamide for graft-versus host disease prevention. Curr Opin Hematol 2010;17(6):493–9.
18. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, y col. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant 2008;14(6):641–50.
19. Bolanos-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, y col. HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. Blood 2012;120(22):4285–91.
20. Tisdale JF, Eapen M, Saccardi R. HCT for nonmalignant disorders. Biol Blood Marrow Transplant 2013;19(1 Suppl): S6–9.
21. Esteves I, Bonfim C, Pasquini R, y col. Haploidentical BMT and post-transplant Cy for severe aplastic anemia: a multicenter retrospective study. Bone Marrow Transplant. 2015;50(5):685–689.
22. Prata PH, Eikema DJ, Afansyev B, y col. Haploidentical transplantation and posttransplant cyclophosphamide for treating aplastic anemia patients: a report from the EBMT severe aplastic anemia working party. Bone Marrow Transplant. 2020;55(6):1050–1058.
23. Arcuri LJ, Nabhan SK, Cunha R, y col. Impact of CD34 cell dose and conditioning regimen on outcomes after haploidentical donor hematopoietic stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for relapsed/refractory severe aplastic anemia. Biol Blood Marrow Transplant. 26(12): 2311–2317. 2020.
24. DeZern A, Zahurak M, Symons H y col. Alternative Donor Transplantation with High-Dose Post Transplantation Cyclophosphamide for Refractory Severe Aplastic Anemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2017 March; 23(3): 498–504.
25. DeZern AE, Zahurak ML, Symons HJ, y col. Haploidentical BMT for severe aplastic anemia with intensive GVHD prophylaxis including posttransplant cyclophosphamide. Blood Adv. 2020 Apr 28;4(8):1770-1779.
26. Guo Z, Gao HY, Zhang TY y col. Analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with high-dose cyclophosphamide-induced immune tolerance for severe aplastic anemia. Int J Hematol. 2016 Dec;104(6):720-728.
27. Jaiswal SR, Chatterjee S, Mukherjee S, y col. Pre-transplant sirolimus might improve the outcome of haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide for patients with severe aplastic anemia. Bone Marrow Transplant 2015;50(6):873–5.
28. Iftikhar, R., Chaudhry, Q.N., Mahmood, S.K. y col. A novel TBI free conditioning protocol for haploidentical transplant in acquired aplastic anemia: (FluCAB-Prime). Bone Marrow Transplant 56, 2309–2311 (2021).
29. Wang Y, Chang YJ, Xu LP, y col. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? Blood. 2014;124 (6):843–850.
30. Mariotti J, Raiola AM, Evangelista A, y col. Impact of donor age and kinship on clinical outcomes after T-cell-replete haploidentical transplantation with PT-Cy. Blood Adv. 2020;4(16):3900–3912.
31. DeZern AE, Franklin C, Tsai HL, y col. Relationship of donor age and relationship to outcomes of haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide. Blood Adv. 2021;5 (5):1360–1368.
32. Xu LP, Wang SQ, Ma YR, y col. Who is the best haploidentical donor for acquired severe aplastic anemia? Experience from a multicenter study. J Hematol Oncol. 2019;12(1):87.
33. Ma YR, Wang WJ, Cheng YF, y col. Impact of ABO incompatibility on outcomes after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia. Bone Marrow Transplant. 2020 Jun;55(6):1068-1075.
34. Wang Y, Chang YJ, Xu LP, y col. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? Blood. 2014; 124:843–50.
35. Leffell MS, Jones RJ, Gladstone DE. Donor HLA-specific Abs: to BMT or not to BMT? Bone Marrow Transplant 2015;50(6):751–8.
36. Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JC, y col. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. Blood 2007;110(4):1397–400.
37. Xu L, Fu B, Wang W, y col. Haploidentical hematopoietic cell transplantation for severe acquired aplastic anemia: a case-control study of post-transplant cyclophosphamide included regimen vs. anti-thymocyte globulin & colony stimulating factor-based regimen. Sci China Life Sci. 2019.

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

Cómo tratar la leucemia linfoblástica aguda Ph positiva

How to treat Ph positive acute lymphoblastic leukemia

Giménez Conca, Alberto D.

Sección de Hematología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires - Hospital Italiano de San Justo, Buenos Aires, Argentina. Grupo Argentino de Leucemias Agudas, Sociedad Argentina de Hematología.

alberto.gimenez@hospitalitaliano.org.ar

LEUCEMIAS AGUDAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 229-236
Octubre 2021

Palabras claves: leucemia linfoblástica aguda,
inhibidores de tirosina kinasa,
trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia,
tyrosine kinase inhibitors,
hematopoietic stem cell transplantation.

Introducción

La presencia del cromosoma Filadelfia (Ph), producto de la translocación 9;22 (gen de fusión *BCR/ABL*), es la anomalía cromosómica más común en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) del adulto[1]. Su incidencia alcanza aproximadamente el 25% de todos los casos de LLA en esta población[2]. La LLA Ph positivas [Ph (+)] representa un factor de riesgo independiente de menor supervivencia[3]. Históricamente, los pacientes adultos con LLA Ph (+) tratados sólo con regímenes de quimioterapia estándar tenían malos resultados a largo plazo. A pesar de las altas tasas de remisión completa (RC) con quimioterapia de inducción de hasta el 90%, la supervivencia global (SG) a 5 años no superaba el 20%[4,5].

Desde el desarrollo del imatinib, el primer inhibidor de tirosina kinasa, el panorama terapéutico en esta patología cambió significativamente. En esta revisión, se discutirán diferentes opciones de tratamiento para la LLA Ph (+) en adultos, evaluando el impacto de las distintas herramientas utilizadas en el tratamiento clínico habitual, así como el de las nuevas alternativas terapéuticas desarrolladas.

¿Cómo tratar un paciente joven con LLA Ph positiva?

Desde la introducción de los inhibidores de tirosina kinasa (ITK) hasta la fecha, el pronóstico de estos pacientes cambió radicalmente. Imatinib es el ITK de primera generación que bloquea la activación de las señales de proliferación de la oncoproteína BCR-ABL1 derivada de la translocación 9,22[6]. Inicialmente el uso de imatinib como monoterapia en la LLA Ph (+) se asoció con una eficacia limitada[7], por lo tanto se avanzó en el estudio de su combinación con quimioterapia. Varios estudios, con diferentes dosis, mostraron resultados favorables con un perfil de seguridad aceptable. Uno de los estudios que mejor muestra esta situación es el UKALLXII/ECOG2993[8]. Éste evaluó a 441 pacientes

adultos con diagnóstico reciente de LLA Ph (+) con una mediana de edad de 42 años (rango 16-64). Los pacientes fueron evaluados en 3 cohortes consecutivas temporalmente, 266 pacientes en la cohorte pre-imatinib (tratados entre el 1993 y 2003), 86 en la cohorte de imatinib tardío en la que se introdujo imatinib como agente único después de 2 ciclos de inducción (tratados entre 2003 y 2005), y 89 en la cohorte temprana de imatinib en la que se lo agregó a la segunda fase de inducción (tratados posteriormente al año 2005). Los autores informaron una tasa de RC más alta en la cohorte de imatinib en comparación con la cohorte de pre-imatinib (92% versus 82% respectivamente, p = 0,004) y una mayor SG a los 4 años (38% vs 22% respectivamente, p = 0,003). La introducción temprana de imatinib mejoró aún más los resultados con una SG a 4 años del 43%(8). Esto fue confirmado en un ensayo de fase 2 realizado en un solo centro que combinó imatinib con quimioterapia hiperfraccionada de ciclofosfamida, vincristina, adriamicina y dexametasona (hiper-CVAD)[9]. Se trataron a 54 pacientes mayores con una mediana de edad de 51 años (rango 17-84). La tasa de RC fue del 93% con una remisión molecular completa (RMC) a los 3 meses del 45%. A pesar de la baja proporción de pacientes trasplantados en la primera remisión (30%), la SG a 5 años fue del 43%, notablemente mejor que los controles históricos[9]. Estos resultados, junto con otros publicados por distintos grupos colaborativos[10-12], hicieron de la combinación de ITK (inicialmente imatinib) con quimioterapia el estándar de tratamiento en pacientes jóvenes con LLA Ph (+).

A pesar de los mejores resultados clínicos con el tratamiento con imatinib, la recaída debido a la aparición de clones resistentes es común[13]. Por lo tanto, parece razonable que los ITK de segunda y tercera generación pueden sustituir al imatinib para superar los desafíos de la resistencia.

Dasatinib es un ITK de segunda generación que es aproximadamente 325 veces más potente que el imatinib[14], y mostró eficacia en pacientes con resistencia a imatinib[15]. Varios ensayos clínicos mostraron beneficio en la combinación de dasatinib con distintos regímenes de quimioterapia en primera línea. Un ensayo de fase 2 publicado por Ravandi y colaboradores estudió el dasatinib 50 mg dos veces al día en combinación con hiper-CVAD[16]. De los 72 pacientes con LLA Ph (+) de reciente diagnóstico (mediana de edad 55, rango 21-80), el 96% logró RC, mientras que el 83% de éstos lograron una respuesta citogenética completa (RCyC) y un 65% RMC. La supervivencia libre de recaída (SLR) a 5 años y la SG fueron del 44% y el 46%, respectivamente[16].

El nilotinib es otro ITK de segunda generación con mejor selectividad y afinidad que imatinib[17]. En un ensayo multicéntrico de fase 2 realizado en Corea, la combinación de quimioterapia con nilotinib en 90 pacientes con LLA Ph (+) de reciente diagnóstico (mediana de edad 47 años, rango 17-71) mostró una tasa de RC del 91% con SG y SLR a los 2 años de 72% y 72%, respectivamente[18]. El fármaco aún no fue aprobado por FDA, pero su utilidad potencial en pacientes con LLA Ph (+) está siendo evaluada en distintos protocolos en curso.

Dos conceptos son fundamentales a tener en cuenta en cuanto al tratamiento con ITK de segunda generación. En primer lugar la importancia de la profundidad de la respuesta molecular. En un estudio se evaluó el impacto de la RMC (mediante qPCR) en 85 pacientes con LLA Ph (+) que recibieron esquema hiper-CVAD más un ITK y que no recibieron alo-TPH[19]. La evaluaciones de enfermedad residual medible (ERM) para BCR-ABL1 fueron realizadas post inducción (al momento de la RC) y a los 3 meses. El estado de ERM a los 3 meses presentó una mejor discriminación para SG (p = 0.005) y la SLR (p = 0.002) que la ERM post inducción (p = 0.11 y p = 0.04, respectivamente). A los 3 meses, presentar RMC se asoció con una mayor mediana de SG (127 vs 38 meses, respectivamente; HR 0.42 [IC95% 0.21-0.82]; p = 0.009) y SLR (126 vs 18 meses, respectivamente; HR 0.43 [IC95% 0.21-0.78]; p = 0.007) comparado con los pacientes con respuesta menor a RMC[19]. Por otro lado, se debe tener en cuenta el posible surgimiento de mutaciones. Distintos ensayos informaron una alta incidencia de mutaciones de T315 en la recaída en pacientes previamente tratados con dasatinib, incluidos 6 de 8 pacientes (75%) en el estudio CALGB 10701, 24 de 36 pacientes (75%) en el ensayo EWALL-Ph-01 y 12 de 17 pacientes (71%) en el estudio GIMEMA LAL1509[20-22]. De estos conceptos se desprende la importancia de contar con ITK más potentes que logren respuestas más profundas y que sean activos contra las mutaciones responsables de la resistencia.

Ponatinib es un ITK de tercera generación, con actividad aproximadamente 520 veces más potente en

la inhibición de ABL nativo que el imatinib y activo contra la mutación T315I[23]. Un estudio de fase 2 evaluó ponatinib monoterapia como rescate en 449 pacientes con LMC o LLA Ph (+) con resistencia o efectos secundarios inaceptables de dasatinib o nilotinib o que tenían la mutación BCR-ABL T315I[24]. En los 32 pacientes con LLA Ph (+) se logró RCyC en el 38% y se logró una respuesta citogenética importante en el 47%. La supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG estimadas a los 12 meses fueron del 7% y el 40%. Jabbour y colaboradores estudiaron la combinación de ponatinib e hiper-CVAD en 76 pacientes (mediana de edad 47 años, IQR 39-61) con LLA Ph (+) de reciente diagnóstico[25]. La dosis inicial de ponatinib fue 45 mg/día durante los primeros 14 días del ciclo 1 y luego de forma continua a 45 mg/día durante los ciclos posteriores. Debido al aumento de los eventos vasculares (2 muertes cardiovasculares atribuidas a ponatinib), la dosis se cambió a 30 mg/día posterior a lograr la RC y a 15 mg/día al alcanzar RMC. Posteriormente ponatinib continuó de forma indefinida diariamente, asociado a mantenimiento con vincristina y prednisona mensualmente durante 2 años. Después de estos ajustes, el 100% de los pacientes lograron RC, con un 97% (n = 74) de respuesta molecular mayor (RMM) y un 83% (n = 63) de RMC. La supervivencia libre de evento (SLE) y la SG a tres años fueron de 70% y 76%, respectivamente[25]. En una actualización posterior, la SLE y SG a 5 años fueron de 68% y 74%, respectivamente[26]. El mismo grupo presentó los datos comparativos de la combinación de hiper-CVAD con ponatinib vs dasatinib mostrando un SLE a 3 años fue de 69% vs. 46% (p = 0.04) y una SG a 3 años de 83% vs. 56%, respectivamente (p = 0.03). Además, mediante un análisis estadístico informaron mayores tasas de respuestas, inclusive RMC a los 3 meses[27].

Estos resultados, aunque alentadores, no pueden considerarse definitivos aún. Deben ser validados en estudios aleatorizados y controlados que permitan evaluar el real impacto de ponatinib en primera línea, así como su toxicidad a mediano y largo plazo. En este sentido existen distintos estudios en desarrollo que evalúan ponatinib con distintas combinaciones de tratamiento. Los ITK utilizados actualmente en Argentina para LLA en primera línea son imatinib y dasatinib.

La afectación del sistema nervioso central (SNC) es especialmente frecuente en la LLA Ph (+), tanto en el momento del diagnóstico como en la recaída. Es importante incorporar a cualquier esquema terapia triple intratecal con metotrexato, citarabina y dexametasona. Si bien dasatinib mostró que atraviesa la barrera hematoencefálica y alcanza concentraciones terapéuticas en el SNC[28], su impacto clínico en prevención de recaídas en SNC debe ser evaluado en un ensayo clínico.

¿Cuál es el rol del trasplante en la LLA Ph positiva?

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) se ha establecido como la opción de consolidación estándar para pacientes jóvenes, aptos clínicamente y con un donante compatible. Desde la era pre-imatinib, el alo-TPH en primera remisión en los pacientes con LLA Ph (+) tratados con regímenes de quimioterapia multi-farmacológica permitía mayores tasas de supervivencia, con una SG a 3 años del 36% en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron quimioterapia (inclusive trasplante autólogo [auto-TPH])[4].

Con la incorporación de imatinib fue reevaluada esta indicación. Volviendo al estudio UKALLXII/ECOG2993 antes mencionado, en donde vimos que la adición de imatinib a una terapia de inducción intensiva mejoró la supervivencia, los autores sugirieron que la mejora en la supervivencia se relacionó, en parte, con la mayor tasa de alo-TPH. El 46% en la cohorte de imatinib accedió a TPH vs. 31% en la cohorte de pre-imatinib, siendo la SG a 4 años el 38% vs. 22% (p = 0.003), respectivamente. Desafortunadamente, este estudio no proporcionó información sobre la profundidad de la respuesta molecular[8]. El estudio GRAAPH-2005 que comparó el imatinib en combinación con quimioterapia de baja intensidad con hiper-CVAD más imatinib en pacientes jóvenes también demostró un beneficio de supervivencia para los pacientes sometidos a alo-TPH en primer RC[29]. Aquéllos que recibieron alo-TPH (n = 161) tuvieron una SLR (HR 0,69, IC95% 0,49-0,98, p = 0,036) y SG (HR 0,64, IC95% 0,44-0,93, p = 0,02) significativamente mayores en comparación con los pacientes que no se sometieron a trasplante. Por otro lado, entre los pacientes que lograron RMM, los resultados fueron similares cuando se compara auto-TPH con alo-TPH[29]. Aunque este ensayo no se diseñó para evaluar el impacto del trasplante en

pacientes adultos con LLA Ph (+), sus resultados dieron uno de los primeros indicios de que un subconjunto de pacientes con buena respuesta molecular podría tratarse con éxito con protocolos que no incluyan alo-TPH.

La utilidad del alo-TPH también fue estudiada en pacientes tratados con dasatinib en combinación con quimioterapia. El Intergrupo de EE.UU. llevó a cabo un ensayo con dasatinib combinado con quimioterapia intensiva (hiper-CVAD) en 94 pacientes adultos de entre 20 y 60 años. Los pacientes accedieron a un alo-TPH si se disponía de un donante compatible. Un análisis de referencia mostró ventajas estadísticamente significativas en términos de SLR y SG (p = 0,038 y p = 0,037, respectivamente) para los pacientes trasplantados. La mediana de SLR y la SG a los 3 años después de la alo-TPH fueron del 71% y el 87%, respectivamente[30]. Por el contrario, el grupo del *MD Anderson Cancer Center* (MDACC) publicó su experiencia a largo plazo con el uso del régimen hiper-CVAD combinado con dasatinib en 72 pacientes, 12 de los cuales se sometieron a alo-TPH en la primera RC[16]. La SG a 5 años entre pacientes trasplantados versus no trasplantados fueron 33% y 49%, respectivamente. En un subanálisis comparativo de los resultados de los pacientes mayores y menores de 40 años, los menores muestran una tendencia a beneficiarse con alo-TPH[16]. En el ensayo de MDACC sobre la combinación de ponatinib e hiper-CVAD, la mediana de SG fue similar entre los pacientes trasplantados y los no trasplantados, aunque sólo 10 pacientes (16%) accedieron a un alo-TPH en primera RC.

Un estudio publicado recientemente por el Grupo Colaborativo en Leucemias Agudas (ALWP) del EBMT comparó retrospectivamente los resultados del alo-TPH mieloablativo con donante relacionado (MSD por sus siglas en inglés) y no relacionado (MUD por sus siglas en inglés) con los de auto-TPH en adultos con LLA Ph (+) en remisión molecular[29,31]. La incidencia acumulada de recaídas (CIR) a los 2 años fue del 47% post auto-TPH, 28% post MSD-TPH y 19% posterior a MUD-TPH (p = 0.0002). Por otro lado, las tasas respectivas de mortalidad no relacionada a recaída fueron 2%, 18% y 22% (p = 0.001), las probabilidades de SLR 52%, 55% y 60% (p = 0.69), mientras que las tasas de SG fueron del 70%, 70% y 69% (p = 0.58), respectivamente. Los resultados de este estudio de registro, junto con los publicados por el grupo GRALL, sugieren que en la era de los ITK los resultados de la auto-TPH mieloablativo y el alo-TPH son comparables en adultos con LLA Ph (+) en primera remisión molecular[29,31]. Hasta la fecha no hay ensayos aleatorizados que comparen los resultados de los pacientes con o sin alo-TPH. Por dicho motivo el alo-TPH continúa siendo parte del estándar de tratamiento en pacientes con LLA Ph (+). No obstante, es probable que exista un subgrupo de pacientes con respuestas moleculares profundas que puedan prescindir del trasplante alogénico, siendo candidatos a auto-TPH o sólo mantenimiento. Esta conducta debe ser validada por estudios aleatorizados.

Otro punto importante a tener en cuenta es el beneficio potencial del mantenimiento de los ITK después de la alo-TPH. La mayoría de los datos encontrados en la literatura se basan en estudios retrospectivos. Un ensayo aleatorizado del grupo de estudio GMALL evaluó el uso de imatinib en 55 pacientes post trasplante, comparando el uso profiláctico con el uso preventivo ante la positividad de la ERM molecular[32]. El uso profiláctico de imatinib se asoció, como era esperable, con una tasa más baja de recurrencia molecular (40% frente a 69%, p = 0.046), pero no hubo diferencias en la SG (80% frente a 75%) entre 2 grupos[32]. La duración de dicho mantenimiento también genera controversia. En un estudio retrospectivo, que incluyó 165 pacientes postrasplante, el mantenimiento profiláctico de los inhibidores de la tirosina quinasa mostró una mayor SLP (p = 0.041) y una menor tasa de recaídas en los pacientes que recibieron ITK durante 24 meses en comparación con aquéllos que lo recibieron durante menos de 24 meses (HR 0,12, p = 0.045)[33].

Actualmente no existen datos para recomendar un enfoque sobre el otro (profilaxis vs. uso preventivo). En nuestra práctica la conducta habitual es iniciar profilaxis a los 3 meses post TPH, teniendo en cuenta que la situación clínica y la tolerancia del paciente lo permitan. Es importante tener en cuenta que aquellos pacientes que no reciben un trasplante deberían continuar con mantenimiento por tiempo indefinido.

¿Cómo tratar la LLA Ph positiva en pacientes añosos?

El tratamiento de pacientes añosos (arbitrariamente considerados mayores de 55-60 años) puede ser un

desafío. Por comorbilidades preexistentes o por mal estado funcional al momento del diagnóstico, muchos pacientes pueden ser considerados clínicamente no aptos para tolerar la quimioterapia. Para evitar la toxicidad asociada con la quimioterapia intensiva, varios grupos han investigado el uso de un ITK con quimioterapia de intensidad reducida en esta población. El ensayo GRAAPH-2005 mostró que la quimioterapia de intensidad reducida, en pacientes jóvenes, tiene una tasa de respuesta y supervivencia al menos comparable con un régimen de alta intensidad, ambos cuando se utilizan en combinación con imatinib[29]. En este estudio, 268 pacientes (mediana de edad 47 años, rango 18-59) fueron asignados a quimioterapia de intensidad reducida (vincristina y dexametasona) con imatinib 800 mg/día desde el día 1 al 28, o a hiper-CVAD con las misma dosis de imatinib de los días 1 a 14. Los pacientes de ambas ramas recibieron la misma consolidación junto con imatinib de los días 1 a 14 para cada ciclo. Las tasas de RC en el grupo de quimioterapia de intensidad reducida fue 98% en comparación con 91% en el grupo de mayor intensidad (p = 0,006), principalmente debido a menor mortalidad en inducción (1% vs 6%, respectivamente). La SG a cinco años fue del 48% y 43% en las ramas de baja y alta intensidad, respectivamente (p = 0,37)[29]. El uso de imatinib en combinación con corticosteroides también mostró buenos resultados en pacientes mayores, al lograr altas tasas de RC con menor toxicidad. En un estudio del grupo GIMEMA, realizado en 30 pacientes mayores (mediana de edad de 69 años, rango 61-83), se informaron los resultados del tratamiento con la combinación de imatinib y prednisona. En esta población la tasa de RC fue de 100%, siendo la SG a 2 años del 50%[34].

Varios estudios evaluaron la combinación de dasatinib con una terapia de menor intensidad. El ensayo EWALL-PH-01 evaluó 71 pacientes mayores (mediana de edad de 69 años, rango 59-83) que recibieron inducción con dasatinib (100 a 140 mg/día) combinado con quimioterapia de baja intensidad (vincristina y dexametasona) con una posterior consolidación de mayor intensidad (que contenía L-asparaginasa, metotrexato en dosis altas y citarabina en dosis intermedia). La tasa de RC fue del 96% y el 65% alcanzó una RMM. Sin embargo la SLR y la SG a 5 años fueron de 28% y 36%, respectivamente. Cabe aclarar que sólo el 10% de los pacientes se sometieron a un alo-TPH[21]. Otro estudio del grupo GIMEMA (LAL1509) demostró la eficacia de dasatinib en inducción sin quimioterapia[20]. Cincuenta y tres pacientes (mediana de edad 54 años, rango 24-76) con LLA Ph (+) de reciente diagnóstico realizaron un inducción con dasatinib durante 84 días junto con prednisona durante 32 días y quimioterapia intratecal. Cuarenta y nueve pacientes (92,5%) lograron RC el día 22, siendo la RMM del 22% el día 22, llegando al 52% al final de la inducción. Sólo 60% de los pacientes recibieron consolidación después de la RC, pero la SLR y la SG a los 20 meses fueron altas en 51% y 69%, respectivamente[20]. Por otro lado, el nilotinib también fue estudiado en pacientes añosos. El estudio EWALL-Ph-02 incluyó pacientes mayores (mediana de edad 65, rango 55-85) con una combinación de nilotinib y un régimen quimioterápico de baja intensidad. Se mostró una tasa de RC del 87% y una SG a 2 años del 67% con una mediana de seguimiento de 8,5 meses[35].

Por último, también ponatinib fue evaluado en combinación con corticoides en pacientes mayores. En ensayo del grupo GIMEMA LAL1811, un estudio de fase 2 de ponatinib más prednisona en pacientes mayores con LLA Ph (+) de reciente diagnóstico (n = 42, mediana de edad 68, IQR 27-85), la RMC se logró en el 46% con una SG a 1 año de 88 %[36]. La dosis de ponatinib usada fue de 45 mg/día mostrando una gran toxicidad relacionada a la droga. Actualmente se está llevando a cabo un estudio aleatorizado (NCT 03589326) de fase 3 que compara ponatinib e imatinib en combinación con quimioterapia de intensidad reducida.

La combinación de ITK con quimioterapia de intensidad reducida o sólo corticoides es factible y es capaz de lograr altas tasas de RC en pacientes añosos con LLA Ph (+). Sin embargo, la duración de las respuestas tiende a ser corta, por lo que en el subgrupo de pacientes aptos sería un enfoque útil como transición a un alo-TPH en primer RC.

Nuevas alternativas terapéuticas

La inmunoterapia constituye una de las nuevas opciones terapéuticas más prometedoras para los pacientes con LLA. Los anticuerpos monoclonales (blinatumomab e inotuzumab ozogamicina) y las células T de receptores de antígenos quiméricos (CAR-T por sus siglas en inglés) son las terapias inmunológicas con un papel importante en esta patología.

Blinatumomab es un anticuerpo bi-específico anti-CD3 y anti-CD19. Fue aprobado por ANMAT para la LLA recaída o refractaria (R/R). Un estudio de fase 2 (ALCANTARA) evaluó la eficacia y seguridad de blinatumomab en LLA R/R Ph (+) en 45 pacientes (mediana de edad 55 años, rango 23-78) [37]. El 51% de los pacientes (n = 23) recibió tratamiento previo con ponatinib, el 44% (n = 20) realizó un alo-TPH previo y el 27% (10 de 37 analizados) tenía la mutación T315I. Entre los 45 pacientes tratados, el 36% (n = 16) logró RC/RCi durante los dos primeros ciclos. Entre los pacientes con RC/RCi, el 88% logró una respuesta molecular completa. Siete pacientes fueron sometidos a alo-TPH. La mediana de SLR fue de 6,7 meses y la mediana de SG fue de 7,1 meses. El blinatumomab está siendo evaluado en primera línea, inclusive en LLA Ph (+). Un estudio de fase 2 del grupo GIMEMA evaluó 63 pacientes (mediana de edad 54 años, rango 24-82) tratados con dasatinib más corticoides, seguidos de 2 ciclos de blinatumomab[38]. El 98% logró RC, mientras que el 29% alcanzó una RMC después de la inducción de dasatinib, que aumentó al 60% después de 2 ciclos de blinatumomab. Con una mediana de seguimiento de 18 meses, la SG y la SLR fueron del 95% y el 88%, respectivamente. Actualmente se están realizando más estudios que utilizan la combinación de blinatumomab más ITK con o sin quimioterapia.

En cuanto al inotuzumab ozogamicina (InO), un anticuerpo anti-CD22 conjugado con un agente citotóxico (caliqueamicina), fue evaluado en un estudio de fase 3 para pacientes con LLA R/R. En el ensayo INO-VATE, los 208 pacientes que recibieron InO monoterapia tuvieron una tasa de RC/RCi del 81% en comparación con el 29% entre los pacientes que recibieron quimioterapia estándar (p <0,001)[39]. El ensayo incluyó a un total de 30 pacientes con LLA Ph (+), y el uso de InO se asoció con una tasa de RC/RCi más alta (78% vs 44%, p = 0,08)[39]. En una actualización reciente del estudio, el grupo de InO tenía una SG a 2 años de 22,8% contra un 10,0% (p = 0.0105)[40]. En un ensayo de fase 1 y 2 de pacientes con LLA Ph (+) R/R, excluyendo aquéllos con la mutación T315I, combinó InO más bosutinib. Fueron tratados 14 pacientes (mediana de edad de 62 años, rango 19-74) con una tasa de RC/RCi del 79% y un 55% de RMC[41]. La mediana de SLR y SG fue de 8,1 meses y 8,2 meses, respectivamente. Además de los datos sobre supervivencia, este estudio muestra que la combinación de InO con ITK es segura, aunque se necesitan más datos para poder asegurarlo.

Las células CAR-T dirigidas a CD19 fueron estudiadas activamente en el contexto de LLA-B refractaria. Con respecto a la actividad en LLA R/R Ph (+), los datos más destacables en adultos provienen de un ensayo de fase II realizado en el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*[42]. En total, 16 de 53 pacientes fueron Ph (+), incluidos 5 pacientes con la mutación de quinasa T315I y 10 refractarios a ponatinib. La tasa de RC fue 93% comparado con un 79% en pacientes con LLA Ph negativo, sin diferencias en términos de SG. Con una mediana de seguimiento de 29 meses, la mediana de SLE fue de 6.1 meses (IC95% 5-11.5) y la mediana de la SG fue de 12.9 meses (IC95% 8.7-23.4)[42].

Consideraciones finales

Con la introducción de los ITK en el tratamiento de la LLA Ph (+), el pronóstico de los pacientes ha mejorado de manera marcada. Actualmente, el estándar de tratamiento de primera línea es la combinación de ITK con quimioterapia, entendiendo que el uso de esquemas de quimioterapia ajustada al paciente impresiona ser el enfoque más acorde. Por otro lado, la combinación corticosteroides con ITK en pacientes mayores o no aptos muestra excelentes resultados en términos de respuesta, aunque con un beneficio modesto a largo plazo. Debido al conocido mayor riesgo de recaídas en el sistema nervioso central, la quimioprofilaxis intratecal debe ser obligatoria en todos los pacientes.

El objetivo principal del tratamiento es lograr una remisión molecular profunda temprana, ya que el logro de RMC a los 3 meses predice una mayor supervivencia a largo plazo. La probabilidad de alcanzar este objetivo con un ITK más potente como dasatinib o ponatinib es mayor.

El alo-TPH aún debe ser considerado como parte del tratamiento estándar en primera remisión, especialmente para pacientes jóvenes. No obstante, es probable que un conjunto de pacientes que logran RMC a los 3 meses pueden continuar con la consolidación con quimioterapia (o trasplante autólogo) y posterior mantenimiento con ITK sin necesidad de alo-TPH. Sin embargo esta opción debe ser validada, no sólo el impacto real comparado con alo-TPH, sino también la intensidad y duración del eventual tratamiento/mantenimiento.

Nuevas estrategias, que incorporan principalmente inmunoterapias, están siendo evaluadas tanto en pacientes R/R como en primera línea. Se esperan resultados de protocolos randomizados que incorporan inmunoterapia al tratamiento con ITK (con o sin quimioterapia) para poder objetivar la utilidad de estas drogas en nuestro medio.

Agradecimientos

El autor agradece a las doctoras Georgina Bendek y Natalia Schutz por el aporte en la confección de este documento.

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

Bibliografía

1. Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. J Natl Cancer Inst. 1960;25: 85–109.
2. Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J, et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2010;115: 206–214.
3. Gleissner B, Gökbuget N, Bartram CR, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. Blood. 2002;99: 1536–1543.
4. Thomas X, Boiron J-M, Huguet F, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. J Clin Oncol. 2004;22: 4075–4086.
5. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. Cancer. 2004;101: 2788–2801.
6. Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. J Clin Invest. 2000;105: 3–7.
7. Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, et al. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. Blood. 2002;100: 1965–1971.
8. Fielding AK, Rowe JM, Buck G, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2014;123: 843–850.
9. Daver N, Thomas D, Ravandi F, et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2015;100: 653–661.
10. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N, et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). Blood. 2006;108: 1469–1477.
11. de Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. Blood. 2007;109: 1408–1413.
12. Bassan R, Rossi G, Pogliani EM, et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00. J Clin Oncol. 2010;28: 3644–3652.
13. Hofmann W-K, Komor M, Hoelzer D, et al. Mechanisms of resistance to STI571 (Imatinib) in Philadelphia-chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma. 2004;45: 655–660.
14. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. Cancer Res. 2005;65: 4500–4505.
15. Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. Blood. 2007;110: 2309–2315.
16. Ravandi F, O'Brien SM, Cortes JE, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2015;121: 4158–4164.
17. Ottmann OG, Larson RA, Kantarjian HM, et al. Phase II study of nilotinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome—positive acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2013. pp. 1411–1413. doi:10.1038/leu.2012.324
18. Kim D-Y, Joo Y-D, Lim S-N, et al. Nilotinib combined with multiagent chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015;126: 746–756.
19. Short NJ, Jabbour E, Sasaki K, et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2016. pp. 504–507. doi:10.1182/blood-2016-03-707562
20. Foà R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2011;118: 6521–6528.
21. Rousselot P, Coudé MM, Gokbuget N, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. Blood. 2016;128: 774–782.
22. Wieduwilt MJ, Yin J, Wetzler M, et al. A Phase II Study of Dasatinib and Dexamethasone As Primary Therapy Followed By Transplantation for Adults with Newly Diagnosed Ph/BCR-ABL1-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph ALL): Final Results of Alliance/CALGB Study 10701. Blood. 2018. pp. 309–309. doi:10.1182/blood-2018-99-120029
23. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, et al. AP24534, a Pan-BCR-ABL Inhibitor for Chronic Myeloid Leukemia, Potently Inhibits the T315I Mutant and Overcomes Mutation-Based Resistance. Cancer Cell. 2009. pp. 401–412. doi:10.1016/j.ccr.2009.09.028
24. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, et al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias. New England Journal of Medicine. 2013. pp. 1783–1796. doi:10.1056/nejmoa1306494
25. Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study. The Lancet Oncology. 2015. pp. 1547–1555. doi:10.1016/s1470-

2045(15)00207-7

26. Jabbour E, Short NJ, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study. The Lancet Haematology. 2018. pp. e618–e627. doi:10.1016/s2352-3026(18)30176-5

27. Sasaki K, Jabbour EJ, Ravandi F, et al. Hyper-CVAD plus ponatinib versus hyper-CVAD plus dasatinib as frontline therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. Cancer. 2016;122: 3650–3656.

28. Porkka K, Koskenvesa P, Lundán T, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. Blood. 2008;112: 1005–1012.

29. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015. pp. 3711–3719. doi:10.1182/blood-2015-02-627935

30. Ravandi F, Othus M, O'Brien SM, et al. US Intergroup Study of Chemotherapy Plus Dasatinib and Allogeneic Stem Cell Transplant in Philadelphia Chromosome Positive ALL. Blood Adv. 2016;1: 250–259.

31. Giebel S, Labopin M, Potter M, et al. Comparable results of autologous and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia in first complete molecular remission: An analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Eur J Cancer. 2018;96: 73–81.

32. Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W, et al. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2013;27: 1254–1262.

33. Saini N, Marin D, Ledesma C, et al. Impact of TKIs post-allogeneic hematopoietic cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive ALL. Blood. 2020;136: 1786–1789.

34. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. Blood. 2007;109: 3676–3678.

35. Ottmann OG, Pfeifer H, Cayuela J-M, Spiekermann K, Beck J, Jung WE, et al. Nilotinib (Tasigna®) and Chemotherapy for First-Line Treatment in Elderly Patients with De Novo Philadelphia Chromosome/BCR-ABL1 Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): A Trial of the European Working Group for Adult ALL (EWALL-PH-02). Blood. 2014. pp. 798–798. doi:10.1182/blood.v124.21.798.798

36. Martinelli G, Piciocchi A, Papayannidis C, et al. First Report of the Gimema LAL1811 Phase II Prospective Study of the Combination of Steroids with Ponatinib As Frontline Therapy of Elderly or Unfit Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood. 2017. pp. 99–99. doi:10.1182/blood.v130.suppl_1.99.99

37. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, et al. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. J Clin Oncol. 2017;35: 1795–1802.

38. Foà R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib–Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. New England Journal of Medicine. 2020. pp. 1613–1623. doi:10.1056/nejmoa2016272

39. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2016;375: 740–753.

40. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. Cancer. 2019;125: 2474–2487.

41. Jain N, Maiti A, Ravandi F, et al. Inotuzumab ozogamicin with bosutinib for relapsed or refractory Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or lymphoid blast phase of chronic myeloid leukemia. Am J Hematol. 2021;96: 1000–1007.

42. Park JH, Rivière I, Gonen M, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. New England Journal of Medicine. 2018. pp. 449–459. doi:10.1056/nejmoa1709919

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.

Desafíos inmunológicos en Trasplante de CPH

Immunological challenges in Stem cell transplant

Castro, Martín[1]; Ferini, Gonzalo[2]; Basquiera, Ana Lisa[3]; Berro, Mariano[4]

1 Jefe Unidad Trasplante de CPH, Sanatorio Anchorena
2 Sub - Jefe de Trasplante de CPH, Hospital Italiano de Buenos Aires
3 Jefa de la Unidad de Trasplante de CPH, Hospital Privado de Córdoba
4 Jefe de la Unidad de Trasplante de CPH, Hospital Universitario Austral

drmartinecastro@hotmail.com
gonzalo.ferini@hospitalitaliano.org.ar
ana.basquiera@hospitalprivado.com.ar
mberro@hospitalaustral.edu.ar

ESPACIO GATMO: DESAFÍOS INMUNOLÓGICOS EN TRASPLANTE

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 237-245
Octubre 2021

Anticuerpos anti-HLA dirigidos contra donante (DSA)

Castro, Martín

Palabras claves: anticuerpos, fallo injerto, DSA.

Keywords: antibodies, graft failure, DSA.

El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) de sangre periférica o médula ósea es el tratamiento curativo de distintas patologías hematológicas y no hematológicas. Las barreras históricas para llevar a cabo este procedimiento eran: la toxicidad del régimen condicionante, la enfermedad injerto contra huésped y la falta de disponibilidad de un donante compatible. Respecto a este último punto, actualmente el 95% de los pacientes tiene disponible un donante haploidéntico entre sus padres, hermanos, hijos u otros familiares directos; siendo así que en los últimos años el trasplante haploidéntico se ha convertido en la principal fuente de donante alternativo. Sin embargo, el uso de donantes relacionados parcialmente compatibles ha traído un nuevo obstáculo: los anticuerpos dirigidos contra el sistema antígenos leucocitarios humanos (HLA) del donante (DSA, por sus siglas en inglés)[1,2].

El complejo HLA consiste en más de 200 genes localizados en el cromosoma 6. Las moléculas codificadas por estos genes son de vital importancia para el sistema inmune tanto innato como antígeno específico. La exposición a antígenos HLA no propios puede resultar en el desarrollo de anticuerpos anti-HLA. Estos anticuerpos pueden estar dirigidos a un alelo o grupos de alelos específicos, o reconocer un epítope que es compartido por más una molécula HLA generando así reactividad cruzada[3].

Los DSA son anticuerpos dirigidos contra moléculas del sistema HLA de clase I o II del potencial donante. Pueden generarse a partir de la exposición a células o tejidos no propios. Las exposiciones más comunes son el embarazo, las transfusiones y el trasplante de CPH u órgano sólido previo. Hay que destacar que los DSA son dinámicos; eventos inflamatorios como infecciones o traumas pueden reac-

tivar células B latentes HLA-específicas y producir nuevamente DSA, sin mediar re-exposición a tejidos extraños. Por lo tanto, la determinación de anticuerpos anti-HLA debe ser repetida periódicamente[4-6].

La prevalencia total de anticuerpos anti-HLA en pacientes adultos con patología hematológica maligna puede llegar al 40%, especialmente en trasplante con incompatibilidad HLA. Sin embargo, no todos estos anticuerpos son dirigidos contra el sistema HLA del donante (DSA). Globalmente, la prevalencia de DSA varía entre 10 y 21%[4,5,7,8]. Esta proporción es altamente dependiente del sexo del receptor, con una muy baja prevalencia en hombres (5%) comparado con mujeres (86%)[7]. Además de una mayor prevalencia en pacientes mujeres, estas también presentan niveles de DSA más altos comparado con pacientes hombres sensibilizados[5,7]. Los anticuerpos anti-HLA detectados en pacientes de sexo femenino son mucho más frecuente DSA en contexto de trasplante haploidéntico, como resultado de la sensibilización durante el embarazo, comparado con trasplante alogénico no relacionado con algún grado de incompatibilidad HLA[4,9]. Este riesgo se ve incrementado con el número de embarazos, pudiendo llegar a una incidencia de 50% en pacientes multíparas[10].

Existen 2 tipos de ensayos para detectar y monitorear anticuerpos anti-HLA: crossmatch e inmuno-ensayos de fase sólida (IFS). El crossmatch requiere tejido del donante: se incuba el suero del receptor con linfocitos B y T del donante, determinando así la reactividad de los anticuerpos contra antígenos presentes en las superficies celulares. Existen 2 métodos: crossmatch por citotoxicidad mediada por complemento y crossmatch por citometría de flujo. Los IFS se realizan incubando el suero del paciente con antígenos HLA unidos a una matriz sólida, y se utilizan para determinar la presencia y potencia relativa de los DSA. El más utilizado está basado en el sistema LUMINEX, es altamente sensible y específico, y semi-cuantitaivo. La intensidad de fluorescencia media (MFI) es proporcional a la cantidad de anticuerpos y se utiliza para estimar los niveles de los mismos. Se considera un test positivo con MFI >1000, si bien los valores de corte varían entre distintos centros de trasplante y laboratorios. Una evaluación completa de la especificidad y potencia relativa de los DSA requiere utilizar en conjunto IFS con estudios de crossmatch. Los IFS indican especificidad y sensibilidad, y los estudios de crossmatch ayudan a determinar la potencia del anticuerpo. Como ya ha sido mencionado, los DSA son dinámicos, por lo cual puede ser necesaria su determinación varias veces durante la evaluación del paciente, siendo ideal tener una última determinación entro los días -30 y -14 del trasplante[6,11-13].

La presencia de DSA crea una barrera, previamente limitada a los receptores de órganos sólidos: el rechazo de injerto mediado por anticuerpos. Hace más de 25 años, Anasetti y col. demostraron que la presencia de DSA detectados por estudios de crossmatch determinaba un alto riesgo de fallo de injerto primario (FIP) en pacientes que recibían un régimen condicionante mieloablativo[12]. Asimismo, Ottinger y col. demostraron que un crossmatch positivo se relaciona con menor sobrevida global secundario a FIP en trasplante alogénico no relacionado con incompatibilidad HLA[13]. Más recientemente, la detección de DSA a través de IFS también se ha relacionado con un aumento del riesgo de FIP de hasta 10 veces, especialmente con MFI >5000, reportado con todas las fuentes de donante alternativo (trasplante no relacionado, haploidéntico o cordón umbilical)[9, 14,15].Si bien el FIP puede ocurrir con cualquier nivel de DSA >1000, la probabilidad aumenta con valores de MFI más altos. El riego de rechazo para pacientes con MFI <5000 fue de 9% vs 54% para aquellos con MFI >5000. Ciurea y col. reportó un mayor riesgo de fallo de injerto primario en pacientes con DSA >5000 y evidencia de activación de complemento[7]. Chang y col. también reportó relación entre DSA y fallo de injerto primario (MFI >5000) así como también con pobre función del injerto (MFI >2000)[16]. No se conoce si anticuerpos dirigidos contra determinados HLA I o II conlleva mayor riesgo de fallo de injerto primario. Asimismo, la importancia de los anticuerpos anti-HLA DPB1 es motivo de debate, ya que la compatibilidad DPB1 no era considerada en la evaluación del alo-trasplante. Así, el 80% de trasplantes presentan incompatibilidad DPB1. En un estudio prospectivo de 592 pacientes a quienes se les realizó un trasplante no relacionado (85% compatibilidad 10/10; 16% compatibilidad 9/10) con régimen mieloablativo, la presencia de DSA fue del 1,4%; todos dirigidos contra DPB1. La incidencia total de FIP fue de 3,2%. Ocurrió en el 2,7% de los pacientes sin DSA vs el 37% de los pacientes con DSA[17].

En aquellos pacientes con DSA lo ideal es, dado el riesgo de FIP, seleccionar un donante que no tenga los antígenos HLA comprometidos. Esto no es siempre posible, ya sea por la falta de disponibilidad de otro donante o la urgencia del trasplante. A fin de reducir el riesgo de FIP, se han desarrollado distintos métodos de desensibilización a fin de reducir la cantidad de anticuerpos a un nivel que permita el engraftment del injerto.

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

Desensibilización

Ferini, Gonzalo

Palabras claves: Desensibilización,
Anticuerpos anti-HLA específicos contra el donante,
Riesgo de fallo de injerto.

Keywords: Desensitization,
DSA,
Risk of graft failure.

PC: Desensibilización, Anticuerpos anti-HLA específicos contra el donante, Riesgo de fallo de injerto
KW: Desensitization, DSA, Risk of graft failure

Los tratamientos de desensibilización vienen siendo utilizados en trasplante de órganos sólidos fundamentalmente renal hace muchos años, y más recientemente en trasplante de CPH.

Como se muestra en la tabla 1 existen cuatro estrategias de desensibilización:

La plasmaféresis por sí sola no ha demostrado buenos resultados en prevenir la falla de injerto en pacientes con anticuerpos Anti HLA, debido a su efecto transitorio, pero sí en combinación con otros tratamientos de inhibición de la producción y de neutralización de anticuerpos.

Una de las reducciones más impresionantes en el nivel de anticuerpos se logró con la transfusión de 40 unidades de plaquetas de donantes sanos

Tabla 1. Estrategias de desensibilización

Estrategia	Ejemplo
Extracción de anticuerpos	Plasmaféresis
Inhibición de la producción de anticuerpos	Rituximab Bortezomib
Neutralización de anticuerpos	Gammaglobulinas polivalentes Transfusión de plaquetas del donante Transfusión de "buffy coat" del donante
Inhibición de la cascada del complemento	Eculizumab[1] Gammaglobulinas polivalentes

[1] No usado en Trasplante de CPH

seleccionados por tener antígenos HLA presentes también en el donante y contra los cuales el receptor poseía anticuerpos. Como sabemos las plaquetas solo tienen antígenos HLA de clase I, por lo que si queremos neutralizar anticuerpos contra antígenos de clase I y II deberemos hacer una transfusión de "buffy coat". Esta estrategia de desensibilización se aplica habitualmente en el día -1 del trasplante.

Un estudio retrospectivo de Rongli Zhang y col demostró en 7 pacientes con anticuerpos anti HLA contra el donante, la eficacia de la transfusión de plaquetas del donante en día -1, cuando los anticuerpos son contra antígenos HLA de clase I, y la combinación de la misma transfusión de plaquetas con rituximab 375mg/M2 por semana por 2 semanas previas al acondicionamiento, cuando los anticuerpos son contra antígenos de clase I y II[18]. Se observó una rápida disminución en el nivel de anticuerpos y los 7 pacientes tuvieron engrafment.

Ms Leffel y col de Baltimore publicaron un estudio con 14 pacientes con trasplante alogénico haploidéntico acondicionados con el clásico esquema de Baltimore y tratados con el siguiente esquema de desensibilización: de 1 a 6 sesiones de plasmaféresis en días alternos seguidas de gamaglobulinas 100mg/kg (1 sesión realizada en día -1, y agregando 1 a 5 más pre-acondicionamiento, dependiendo del nivel de los anticuerpos anti HLA), y tacrolimus y micofenolato iniciando 1 a 2 semanas antes del acondicionamiento[19]. Dependiendo del nivel de anticuerpos del día -1, se realizaron o no sesiones de plasmaféresis seguidas de gammaglobulinas en los días +1 y +2, y luego dependiendo del nivel de anticuerpos de los días +3, +5, y +7 se podía continuar con plasmaféresis y gammaglobulina luego de la ciclofosfamida postrasplante. Todos los pacientes lograron engrafment.

Ursula La Rocca y col de la Universidad de Roma proponen un esquema de desensibilización con rituximab 375mg/m2 en día -15, dos plasmaféresis en día -9 y -8, o -1 y 0 si se utiliza ATG o no respectivamente, Gammaglobulinas 800mg/kg en día -7, y plaquetas HLA seleccionadas en día -1[20].

Stefan O. Ciurea y col del MD Anderson Cancer Center, publicaron en 2015 un trabajo con 22 pacientes con DSA, de los cuales 12 no recibieron tratamiento de desensibilización, 7 recibieron plasmaféresis, rituximab y gammaglobulina y 5 recibieron además infusión de buffy coat en día -1[7]. En el grupo no tratado, 2/6 pacientes positivos para C1q, permanecieron positivos en el trasplante y experimentaron falla de injerto, 5/7 pacientes en el grupo de tratamiento de desensibilización sin buffy coat fueron positivos para C1q al inicio y 3 permanecieron positivos, presentando estos últimos falla de injerto. En el grupo tratado con buffy coat, 2/5 fueron positivos para C1q al inicio, negativizando posteriormente con el tratamiento y no hubo falla de injerto. Demostrando que la negativización de los anticuerpos que fijan complemento es de relevancia clínica.

Algunos autores han utilizado bortezomib para la inhibición de la producción de anticuerpos, pero no ha demostrado ser mejor que el rituximab.

El grupo de Trasplante de CPH de Madrid publicó en mayo del 2021 su experiencia sobre este tema[21]. Se trata de un estudio retrospectivo con 19 trasplante haploidénticos realizados en presencia de DSAs, 10 pacientes presentaban Ac. anti HLA de clase I (6 con MFI >5000), 4 pacientes con Ac. Anti HLA de clase II (1 con MFI >5000) y 5 pacientes presentaban Ac. Anti HLA de clase I y II (los 5 con MFI >5000). En 6 pacientes se realizaron pruebas de detección de Acs. fijadores de C1q, siendo el resultado positivo. En 17 pacientes se administró rituximab semanal 375mg/m2 con una mediana de 3.5 dosis (rango 1-6 dosis) iniciando en día -35. Gammaglobulina a dosis de 0.4mg/kg/día fue recibida por 13 pacientes con una mediana de 5 días (10 paciente recibieron durante el acondicionamiento y 3 iniciaron 2 a 4 semanas antes del acondicionamiento). Doce pacientes recibieron micofenolato 5-10 mg/kg cada 12 horas por 14 a 28 días, iniciando 2 a 4 semanas antes de la infusión de CPH y hasta el día -2, y 5 pacientes recibieron tacrolimus por 2 a 4 semanas previas a la infusión. Las sesiones de plasmaféresis se realizaron en 11 pacientes (mediana de 3 sesiones), 6 pacientes iniciaron 2 a 3 semanas antes del acondicionamiento y 5 pacientes durante el mismo. En día -1 o 0, 9 pacientes con anticuerpos anti HLA de clase I recibieron transfusión de plaquetas y 6 pacientes con anticuerpos anti HLA de clase II recibieron infusión de buffy coat. La reducción mediana de la MFI fue del 74%, solo 1 paciente presentó aumento progresivo de la MFI post infusión de CPH con falla del injerto. En la siguiente tabla 2 se muestra el esquema de desensibilización propuesto por el grupo.

Es recomendable una medición semanal de los anticuerpos postrasplante hasta que las pruebas de

Tabla 2. Esquema de desensibilización propuesto por el Grupo de Trasplante de CPH de Madrid	
Rituximab 375mg/m2	Días -36, -29, -22 y -15
Micofenolato 1000mg cada 12h, +/- tacrolimus 0.06mg/kg/dia	Días -21 a -2 Si MFI >10.000
Plasmaféresis	3 sesiones en días alternos la semana previa al acondicionamiento o durante el mismo.
Gammaglobulinas 0.4mg/kg/día	Del día -6 al -2
Transfusión de plaquetas o buffy coat	En día -1
Si aumento de Ac post infusión de CPH:	Gammaglobulinas 0.4mg/kg/día por5 días o plasmaféresis en días alternos.

medición de anticuerpos fijadores de complemento C1q den negativas, ya que los niveles de anticuerpos que fijan el complemento son los más asociados a falla de injerto. El grupo de Trasplante de CPH de Madrid propone monitorear el nivel de Acs con MFI los días -14, -7, 0 y luego semanalmente hasta el engrafment de neutrófilos.

En conclusión si no hay disponible un donante contra el cual un paciente no tenga anticuerpos anti HLA, el paciente deberá recibir habitualmente un tratamiento de desensibilización previo al trasplante para disminuir el riesgo de falla de injerto. La elección del mejor esquema de desensibilización resta por definirse en estudios prospectivos, mientras tanto deberá elegirse dicho esquema teniendo en cuenta la bibliografía y la experiencia local.

Conflictos de interés: El autor declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie por concepto de actividades educativas en las que ha participado y por parte de Merck Sharp & Dohme por concepto de consultorías / asesorías.

Rol del HLA-DPB1

Basquiera, Ana Lisa

Palabras claves: donantes no relacionados, no idénticos, DPB1.

Keywords: mismatch, unrelated donors, DPB1.

El HLA-DP juega un rol importante en la respuesta aloinmune. HLA-DPB1 se caracteriza por alto polimorfismo, débil desequilibrio de linaje con los locus HLA-DR y -DQ. El impacto de la disparidad HLA DPB1 en el desarrollo de Enfermedad Injerto versus Huésped (EICH) Aguda se ha descrito desde hace más de 30 años[22]. En presencia de compatibilidad a nivel de HLA -A, -B,- C, -DRB1 y -DQB1, la disparidad HLA DPB1 es frecuente en el contexto del donante no relacionado (DNR), con un 75% de posibilidades de disparidad en uno o dos locus[22]. En varios estudios con DNR, se evaluó el rol de HLA -DPB1 en el desarrollo de la EICH.

Si bien en un principio el locus HLA -DPB1 no se estudiaba en forma rutinaria, se comenzó a observar que la disparidad podría tener un rol. Por un lado, la disparidad en el polimorfimo estructural de aminoácidos fue evaluada en algoritmos predictivos, basados en grupos de epitopes de células T (TCE). El más utilizado es el de Crivello et al (TC3), basado

en la distancia funcional entre los aminoácidos[23,24]. La disparidad está dividida en permisiva y no permisiva, siendo esta última la más importante, con dos disparidades teniendo mayor impacto que una disparidad[25,26].

Para algunos autores, el riesgo de EICH asociado a la disparidad de HLA -DPB1 depende de la presencia de variantes de alta expresión HLA -DPB1[27,28]. Entre receptores de trasplantes con disparidad en rs9277534A-linked HLA-DPB1 (alta expresión), el riesgo de EICH fue más alto que para receptores con disparidad en rs9277534A-linked HLA-DPB1 (baja expresión) (hazard ratio 1,54; P<0,001), también como el riesgo de muerte debido a causas otras que la recaída de la enfermedad (hazard ratio 1,25; P=0,05)[29].

Un grupo multicéntrico de Alemania, evaluó un índice incorporando el algoritmo TC3 y la expresión del HLA-DPB1 basado en un modelo de predicción[30,31].En este modelo, HLA-DPB1 no permisivos se asociaron a mayor EICH agudo si se presentaban dos disparidades en la dirección EICH o una disparidad en la dirección EICH en un alotipo altamente expresado del paciente.

Actualmente, la tipificación en el HLA-DPB1 y el uso de algoritmos predictivos está recomendado por varios grupos internacionales en el contexto del DNR[32-34].

En receptores de trasplante con donante familiar idéntico, la situación de disparidad en HLA-DPB1 es más infrecuente (4-6%), sin embargo, su presencia puede aumentar también el riesgo de EICH agudo[35,36].

En el contexto del trasplante relacionado con donante haploidéntico, la disparidad en DP se asoció a mayor incidencia de fiebre pero no a otros *outcomes*[37,38].

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

Estudio de quimerismo. Interrogantes en la práctica diaria

Berro, Mariano

Palabras claves: Quimerismo, enfermedad residual medible, inmuniomodulacion .

Keywords: Chimerism, minimal residual disease, immunomodulation.

Tres grandes interrogantes se plantean en relación al estudio de quimerismo post trasplante. En primer lugar cual es la sensibilidad del método de estudio de quimerismo. En segundo lugar que conducta debemos tomar cuando el resultado del estudio informa un 100% de material genético perteneciente al donante. En tercer y último lugar que debemos hacer si el estudio da un resultado de quimerismo mixto.

Durante los siguientes párrafos se emplearán determinadas siglas que definiremos de ante mano. QCD, quimerismo completo del donante, significa que no se detecta material genético perteneciente al receptor en la muestra analizada. QM, quimerismo mixto, que conviven células con material genético del receptor y del donante. QMI, quimerismo mixto increcendo, cuando el porcentaje de células pertenecientes al receptor incrementa su porcentaje[39,40].

La sensibilidad del estudio de quimerismo depende de la metodología utilizada. Comúnmente en nuestro medio se realiza el quimerismo con Reacción en cadena de la polimerasa de repetición de microsatélites (STR-PCR por sus siglas en ingles) cuya sensibilidad es alrededor del 95%, con un límite de detección de 5-1%[39.41].Posiblemente la evaluación de subpoblaciones aumente la sensibilidad entre 95-99%. Metodologías más modernas permiten una sensibilidad de 99-99.9%, con límites de detección entre 0.1% y 0.001%. Estas metodologías son

conocidas como microquimerismo, e incluyen entre otras a In-del PCR, Y-PCR, NGS y SNP-PCR[39.41]. Por último, se plantea con cierta frecuencia, la posible diferencia entre obtener el material de sangre periférica o de médula ósea. Se ha demostrado que no existen grandes diferencias en términos de sensibilidad entre una y la otra, describiéndose incluso la posibilidad de obtener células del estroma del receptor al utilizar médula ósea, confundiendo la interpretación[41].

Horky y col. de la Republica Checa, compararon la sensibilidad de los microquimerismos (por metodología RQ-PCR) con el quimerismo convencional (STR-PCR) en 46 pacientes trasplantados por LMA [42]. El quimerismo por técnica convencional alcanzo en promedio un QCD más temprano (42 días comparado con 273 días para el microquimerismo). El análisis por microquimerismo demostró una capacidad de predicción de recaída de 87% comparado con 39% (p=0.0008), con una media de 33 días (rango de 0-168 días), y una mediana de diferencia de 26 días con el método convencional.

Haugaard y col. de la universidad de Copenhague, realizaron un meta-análisis incluyendo 39 estudios de microquimerismo[41].Afirman que no hay suficiente evidencia que justifique el uso de separadores celulares para este tipo de estudios. En función del tamaño poblacional de los diferentes estudios evaluados, describen una sensibilidad similar a la detección de enfermedad residual medible por RT-PCR, y un rango de tiempo de anticipación a la recaída de 1 a 6 meses.

En relación a que conducta tomar cuando se obtiene un QCD, esta situación puede sub-dividirse en tres escenarios diferentes: QCD con enfermedad residual medible (ERM) negativa y buen funcionamiento del injerto; QCD con ERM negativa y pobre funcionamiento del injerto; QCD, ERM positiva (indistinto del funcionamiento del injerto). El primer escenario es la situación ideal que se busca con un trasplante alogénico. Se debe sostener la inmunosupresión según los protocolos institucionales, habitualmente inhibidor de calcineurina (ICN) como el tacrolimus en rango 8-10ng/mL hasta el día +90 y luego descenso progresivo hasta la suspensión en el día +180[43]. Según la sociedad americana de trasplante hematopoyético (ASBMT por sus siglas en inglés), el estudio de quimerismo debería repetirse de manera regular los días +90, +180 y +365 post trasplante[44]. Si la metodología es STR-PCR se recomienda el estudio en sub-poblaciones (CD3 y CD33)[44].

El segundo escenario QCD, ERM negativa con pobre funcionamiento del injerto (definido como 2-3 citopenias de al menos 2 semanas de duración luego del día +28) se recomiendan una serie de medidas[45,46].Inicialmente suspender drogas mielotóxicas, descartar patologías infecciosas como CMV. Si se encuentra dentro de los 3 primeros meses del trasplante sostener el ICN en target (tacrolimus 8-10ng/mL); en caso de trasplante por aplasia medular severa sostener el nivel hasta los 12 meses post trasplante. Iniciar luego el descenso progresivo y suspensión definitiva en 3 meses. Realizar soporte con estimulantes como filgrastim y eltrombopag. En casos seleccionados realizar un boost de CD34 del donante o un nuevo trasplante.

El tercer escenario, QCD pero con ERM positiva, refleja la inferioridad en términos de sensibilidad de los métodos convencionales con técnicas como la RT-PCR o la citometría de flujo estandarizada (como puede ser el caso de la leucemia linfoblástica aguda) en los cuales la sensibilidad varía entre 10^{-3}-10^{-6} según la técnica y la patología[47,48]. En presencia de ERM positiva, pierde relevancia el resultado del quimerismo completo o mixto, entendiéndose como una recaída inminente cuyo accionar dependerá de la patología y la situación del paciente.

Por último, el escenario de quimerismo mixto. Haugaard y col. en el mencionado meta-análisis describen el abordaje de diferentes grupos[41]. Entre los estudios citados se destaca el de Jacques y col. que evaluaron el efecto de la inmunomodulación en 89 pacientes trasplantados por leucemias agudas, de los cuales 57 desarrollaron QM detectado mediante in-del rt-PCR. Aquellos pacientes que realizaron inmunomodulación (suspensión de inmunosupresor +/- infusión de linfocitos del donante dentro de los 40 dias de la detección de QM) presentaron una incidencia de recaída de 15% vs 57% en los que no la realizaron (p=0.0007)[49].

El grupo de trasplante y terapia celular americano (ASTCT) desarrollo un consenso con las siguientes recomendaciones[44]. En el caso de patologías malignas, suspender la inmunosupresión; si el QM es a expensas de CD 33, habitualmente acompañado de un pobre funcionamiento del injerto, recomiendan realizar un boost de CD34. En el caso de QM en la sub-población CD 3, anticipando una recaída inmi-

nente, se recomienda realizar infusión de linfocitos del donante. Si se tratara de una patología benigna, y el QM fuera estable en el tiempo, esta situación podría ser sostenida en el tiempo sin necesidad de nuevas intervenciones[44].

Conclusiones

- Quimerismo por STR-PCR tiene una sensibilidad limitada (95%)
- Posiblemente sea razonable que incorporemos estudios de micro-quimerismos
- Quimerismo herramienta pronóstica > diagnóstica
- Las intervenciones tempranas pueden cambiar el curso de enfermedades oncológicas
- En las patologías benignas, quimerismos mixtos (predominancia del donante) sin variaciones en el tiempo se asocian a sobrevidas libres de progresión duraderas

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

Bibliografía

1. Gladstone DE, Bettinotti MP. HLA donor-specific antibodies in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: challenges and opportunities. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017; 1:645-650.
2. Ciurea SO, Cao K, Fernandez-Vina M, y col. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donor-specific Anti-HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2018; 53:521-534.
3. Picascia A, Grimaldi V, Napoli C. From HLA typing to anti-HLA antibody detection and beyond: The road ahead. Transplant Rev (Orlando). 2016; 4:187-194.
4. Ciurea SO, de Lima M, Cano P, y col. High risk of graft failure in patients with anti-HLA antibodies undergoing haploidentical stem-cell transplantation. Transplantation 2009; 88:1019-1024.
5. Ciurea SO, Thall PF, Wang X, y col. Donor-specific anti-HLA Abs and graft failure in matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2011; 118:5957-5964.
6. Locke JE, Zachary AA, Warren DS, y col. Proinflammatory events are associated with significant increases in breadth and strength of HLAspecific antibody. Am J Transplant. 2009; 9:2136-2139.
7. Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, y col. Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21:1392-1398.
8. Yoshihara S, Maruya E, Taniguchi K, y col. Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT. Bone Marrow Transplant. 2012; 47:508-515.
9. Takanashi M, Atsuta Y, Fujiwara K, y col. The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations. Blood 2010; 116:2839-2846.
10. Morin-Papunen L, Tiilikainen A, Hartikainen-Sorri AL. Maternal HLA immunization during pregnancy: presence of anti HLA antibodies in half of multigravidous women. Med Biol. 1984; 62:323-5
11. Sullivan HC, Liwski RS, Bray RA y col. The road to HLA antibody evaluation: do not rely on MFI. Am J Transplant. 2017; 17:1455-1461.
12. Anasetti C, Amos D, Beatty PG, y col. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. N Engl J Med. 1989; 320:197-204.
13. Ottinger HD, Rebmann V, Pfeiffer KA,y coll. Positive serum crossmatch as predictor for graft failure in HLA-mismatched allogeneic blood stem cell transplantation. Transplantation. 2002; 73:1280-1285.
14. Cutler C, Kim HT, Sun L, y col. Donor-specific anti-HLA antibodies predict outcome in double umbilical cord blood transplantation. Blood. 2011; 118:6691-6697.
15. Spellman S, Bray R, Rosen-Bronson S, Haagenson M, y col. The detection of donor-directed, HLA-specific alloantibodies in recipients of unrelated hematopoietic cell transplantation is predictive of graft failure. Blood 2010; 115:2704-2708.
16. Chang YJ, Zhao XY, Xu LP, y col. Donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies were associated with primary graft failure after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation: a prospective study with randomly assigned training and validation sets. J Hematol Oncol. 2015; 10:8-84.
17. Shaw BE, Mayor NP, Russell NH, y col. Diverging effects of HLA-DPB1 matching status on outcome following unrelated donor transplantation depending on disease stage and the degree of matching for other HLA alleles. Leukemia 2010; 24:58–65.
18. Zhang R, He Y, Yang D y col Combination treatment of rituximab and donor platelets infusion to reduce donor-specific anti-HLA antibodies for stem cells engraftment in haploidentical transplantation. J Clin Lab Anal. 2020;34:e23261.
19. Leffell MS, Jones RJ and De Gladstone. Donor HLA-specific Abs: to BMT or not to BMT? Bone Marrow Transplantation (2015) 50, 751–758.
20. La Rocca U, Perrone MP, Piciocchi A y col Anti-HLA donor-specific antibodies in allogeneic stem cell transplantation: management and desensitization protocol, Bone Marrow Transplantation (2019) 54:1717–1720.
21. Bailén R, Vicario JL, Solán L y col. Management of Donor-Specific Antibodies in Haploidentical Transplant: Multicenter Experience From the Madrid Group of Hematopoietic Transplant. Front Immunol. 2021; 12: 674658.
22. Petersdorf EW, Gooley T, Malkki M, y col. The biological significance of HLA-DP gene variation in haematopoietic cell transplantation. Br J Haematol. 2001;112: 988–994.

23. Crivello P, Zito L, Sizzano F, y col. The impact of amino acid variability on alloreactivity defines a functional distance predictive of permissive HLA-DPB1 mismatches in hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21: 233–241.

24. Arrieta-Bolaños E, Crivello P, Shaw BE, y col. In silico prediction of nonpermissive HLA-DPB1 mismatches in unrelated HCT by functional distance. Blood Adv. 2018;2: 1773–1783.

25. Wang Y, Xu S, Fang P. Impact of HLA-DPB1 Matching on Outcome of Unrelated Transplant for Hematologic Malignant Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. Transplantation Proceedings. 2019. pp. 1982–1989. doi:10.1016/j.transproceed.2019.04.053

26. Pidala J, Lee SJ, Ahn KW, y col. Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood. 2014;124: 2596–2606.

27. Malki MMA, Al Malki MM, Gendzekhadze K, y col. Protective effect of HLA-DPB1 mismatch remains valid in reduced-intensity conditioning unrelated donor hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplantation. 2020. pp. 409–418. doi:10.1038/s41409-019-0694-y

28. Morishima S, Shiina T, Suzuki S, y col. Evolutionary basis of HLA-DPB1 alleles affects acute GVHD in unrelated donor stem cell transplantation. Blood. 2018;131: 808–817.

29. Petersdorf EW, Malkki M, O'hUigin C, y col. High HLA-DP Expression and Graft-versus-Host Disease. N Engl J Med. 2015;373: 599–609.

30. Mytilineos D, Tsamadou C, Neuchel C, y col. The Human Leukocyte Antigen-DPB1 Degree of Compatibility Is Determined by Its Expression Level and Mismatch Permissiveness: A German Multicenter Analysis. Front Immunol. 2020;11: 614976.

31. Schöne B, Bergmann S, Lang K, y col. Predicting an HLA-DPB1 expression marker based on standard DPB1 genotyping: Linkage analysis of over 32,000 samples. Human Immunology. 2018. pp. 20–27. doi:10.1016/j.humimm.2017.11.001

32. Crocchiolo R, Mele L, Testi M, y col. Use of DPB1 T-cell epitope algorithm among italian transplant centers: A survey on behalf of Associazione Italiana di Immunogenetica e Biologia dei Trapianti. Hladnikia . 2021;98: 114–121.

33. Little A-M, Akbarzad-Yousefi A, Anand A, y col. BSHI guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. Int J Immunogenet. 2021;48: 75–109.

34. Dubois V, Amokrane K, Crocchiolo R, y col. [Definition and standardization of histocompatibility requests depending on patient course and donor type: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) and the Francophone Society of Histocompatibility and Immunogenetics (SFHI)]. Bull Cancer. 2021. doi:10.1016/j.bulcan.2021.01.024

35. Mosaad YM, Kamel H. HLA-DPB1 mismatch and acute graft-versus host disease in HLA-identical sibling donors. Egypt J Immunol. 2005;12: 21–28.

36. Gallardo D, Brunet S, Torres A, y col. Hla-DPB1 mismatch in HLA-A-B-DRB1 identical sibling donor stem cell transplantation and acute graft-versus-host disease. Transplantation. 2004;77: 1107–1110.

37. Jaime-Pérez JC, Cancela-Murrieta CO, Salazar-Cavazos L, y col. Impact of hla-dpb1 matching on clinical outcomes after haploidentical-related hematopoietic stem cell transplantation. Rev Invest Clin. 2020;72: 69–79.

38. McCurdy SR, Muth ST, Tsai H-L, y col. Early Fever after Haploidentical Bone Marrow Transplantation Correlates with Class II HLA-Mismatching and Myeloablation but Not Outcomes. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2018. pp. 2056–2064. doi:10.1016/j.bbmt.2018.06.004.

39. Tozzo P, Delicati A, Zambello R y Caenazzo L. Chimerism monitoring techniques after hematopoietic stem cell transplantation: an overview of the last 15 years of innovations. Diagnostic. 2021;11:621..

40. Lion T, Watzinger F, Preuner S, y col. The EuroChimerism concept for a standardized approach to chmerism analysis after allogeneic stem cell transplantation. Leukemia. 2012;26:1821-1828.

41. Haugaard AK, Kofoed J, Masmas TN, y col. Is microchemerism a sign of imminent disase recurrence after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation? A systematic review of the literature. Blood Reviews. 2020;44:100673.

42. Horky O, Mayer J, Kablaskova L, y col. Increasing hematopoietic microchimerism is a reliable indicator of incipient AML relapse. Int Lab Hem. 2011;33:57-66.

43. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, y col. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Lancet Haemtol. 2020;7:e756-767.

44. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, y col. Standardizing Definitions of Hematopoietic Recovery, Graft Rejection, Graft Failure, Poor Graft Function, and Donor Chimerism in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Report on Behalf of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. TCT. 2021;27:642-649.

45. Valcarcel D y Sureda A, Graft Failure, The EBMT handbook, Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy, Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N, 2019, 307-3013, Springer-Open, Cham, Suiza.

46. Nampoothiri, RV, Ho L, McEwan C, y col. Efficacy and cost analysis of eltrombopag in thrombocytopenia and poor graft function post allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transpl. 2021; doi: 10.1038/s41409-021-01362-2.

47. Bruggemann M y Kotrova M. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. Blood Advances. 2017;1:2456-2466.

48. Dillon R, Potter N, Freeman S y Russell N. How we use molecular minimal residual disease (MRD) testing in acute myeloid leukaemia (AML). Br J Haematol. 2021;193:231-244.

49. Jacque N, Nguyen S, Golmard JL, y col. Chimerism analysis in peripheral blood using indel quantitative real-time PCR is a useful tool to predict post-transplant relapse in acute leukemia. Bone Marrow Transplant. 2015;50:259-265.

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.

Manejo de la anemia perioperatoria

Perioperative anemia management

Cicero, Carla

Hospital de Clínicas José de San Martín

carlac.cicero@gmail.com

MEDICINA TRANSFUSIONAL

Subcomisión de Medicina Transfusional

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 246-251
Octubre 2021

Palabras claves: Manejo del sangrado del paciente, transfusión sanguinea, anemia.

Keywords: Patient blood management, blood transfusion, anemia.

Introducción

El programa Patient Blood Management (PBM) es un cambio de paradigma en el tratamiento de las anemias perioperatorias, basado en la optimización de los recursos. Disminuir el exceso de intervenciones sanitarias inapropiadas, así como incorporar prácticas de alto valor, son objetivos clave de toda organización sanitaria[1].

La OMS señala que el 40% de las 118 millones de donaciones de sangre extraídas en todo el mundo se recogen en los países de ingresos altos, donde vive el 16% de la población mundial. Las transfusiones realizadas en dichas regiones, están vinculadas a cirugía cardiovascular, cirugía de trasplantes, traumatismos masivos y para el tratamiento de tumores malignos sólidos y neoplasias sanguíneas. En países de ingresos bajos y medios, se utiliza más a menudo en complicaciones gestacionales y en anemia infantil grave[2]. Además, las regiones desarrolladas, cuentan con la disponibilidad de alternativas a la transfusión, hemoderivados y test viscoelásticos (tromboelastografía y tromboelastometría), por lo que permite una mejor gestión de los componentes sanguíneos.

La transfusión de sangre alogénica sigue siendo una de las prácticas más frecuentemente realizadas. Existen evidencias que no reduce necesariamente la morbimortalidad de los pacientes, incluso puede provocar efectos adversos[3].

La anemia, el sangrado y la transfusión son considerados una tríada de factores de riesgo independientes de mala evolución clínica[4].

Existe una fuerte asociación entre la anemia y una mayor morbimortalidad perioperatoria[5].

Tanto la forma crónica preoperatoria, como la forma aguda intraoperatoria se encuentran asociadas a injuria de órgano y mortalidad[6].

El PBM ha demostrado su capacidad para evitar prácticas inapropiadas, a la vez que mejoran la seguridad y evolución clínica del paciente, reducen el costo sanitario y preservan un bien público escaso como es la sangre[7].

La transfusión de sangre, una práctica que implica riesgos

El PBM no elimina la transfusión alogénica de sangre, sino que permite pensar en otras alternativas. Existen riesgos y complicaciones asociadas a la transfusión.

La incidencia de transmisión de infecciones asociadas a la transfusión, se encuentra en disminución,

dada las mejoras en la detección, y a la mejor selección de donantes (voluntarios, repetitivos y altruistas). Sin embargo, las infecciones emergentes, sobre todo zoonóticas, no son detectadas por métodos actuales, por lo que pueden amenazar la seguridad de la sangre.

La incidencia de las complicaciones no infecciosas, son 100 a 1000 veces más frecuentes. Ejemplos de complicaciones inmunológicas son el TRALI, reacciones febriles no hemolíticas, reacción hemolítica aguda, reacciones anafilácticas, urticariales, hipotensión asociada a la transfusión, reacciones hemolíticas diferidas, púrpura postransfusional y trombocitopenia por anticuerpos del donante.

Las complicaciones no inmunitarias son el TACO, hemólisis, alteraciones de la coagulación, toxicidad por citrato e hipotermia.

Además, los errores transfusionales pueden provocar el deceso del paciente.

Una mención especial está vinculada a la inmunomodulación asociada a la transfusión

El efecto inmunosupresor estaría vinculado a elementos presentes en el concentrado de glóbulos rojos. Sustancias de la solución conservadora, como adenosina, o productos generados por el tiempo de almacenamiento (lactato, hierro libre, lípidos oxidados) estarían vinculados a la recurrencia de ciertos tipos de tumores y a una mayor incidencia de infecciones. Los hematíes transfundidos podrían provocar una respuesta proinflamatoria, sumado a los efectos inmunomoduladores. Se postula que estaría vinculado a la fagocitosis de los glóbulos rojos transfundidos y a la interacción con células T[8].

Manejo de la anemia perioperatoria

El PBM es una estrategia centrada en el paciente. Es multidisciplinaria, multimodal, con un enfoque dirigido a reducir o eliminar la transfusión alogénica, que abarca todo el periodo perioperatorio de un paciente, fundamentalmente quirúrgico, aunque se puede trasladar a cualquier escenario médico. Su objetivo es optimizar la concentración de hemoglobina, mantener la hemostasia y minimizar las pérdidas hemáticas. La mayor evidencia se obtuvo en la cirugía electiva, demostrando la reducción de las transfusiones de sangre alogénicas[9].

El programa cuenta con tres etapas: optimizar la eritropoyesis del paciente, minimizar el sangrado y optimizar la reserva fisiológica del paciente en el preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio (Tabla 1).

Primer pilar: La optimización de la masa eritrocitaria consta de la evaluación del paciente de 4 a 6 semanas previas a la cirugía. Se debe analizar la historia

Tabla 1. Los tres pilares del patient blood management

	Optimización de la eritropoyesis	Reducción del sangrado	Optimización de la tolerancia a la anemia
Preoperatorio	• Detectar, evaluar y tratar la anemia preoperatoria • Manejo de la comorbilidad • Considerar la donación de sangre autóloga • Considerar la anemia no tratada como contraindicación para la cirugía electiva	• Identificar riesgo de sangrado • Revisar tratamiento con fármacos que alteran la hemostasia • Minimizar pérdida iatrogénica de sangre • Planificación y revisión del procedimiento quirúrgico	• Evaluar/optimizar la reserva fisiológica del paciente • Ponderar la pérdida estimada de sangre tolerable por el paciente
Intraoperatorio	• Proceder a la cirugía una vez optimizada la eritropoyesis	• Emplear técnicas quirúrgicas que disminuyen el sangrado • Considerar fármacos hemostáticos • Considerar hemodilución aguda normovolémica • Utilizar recuperador y/o reinfusión de sangre autóloga	• Optimizar la ventilación y oxigenación • Usar estrategias transfusionales restrictivas basadas en la evidencia
Postoperatorio	• Detectar, evaluar y tratar la anemia postoperatorio • Prestar atención a las interacciones farmacológicas que pueden causar o empeorar la anemia	• Manejo del sangrado postoperatorio, hemorragia secundaria, infección • Mantener normotermia • Minimizar pérdidas iatrogénicas • Reinfusión de sangre autóloga • Manejo de la anticoagulación • Profilaxis de la HDA	Maximizar el aporte de oxígeno • Minimizar el consumo de oxígeno • Evitar y tratar de inmediato las infecciones • Usar estrategias transfusionales restrictivas basadas en la evidencia

clínica para detección de comorbilidades que pudieran aumentar o agravar la pérdida hemática. El diagnóstico y tratamiento de la anemia preoperatoria, la revisión del tratamiento farmacológico, y la posibilidad de realizar predepósito de sangre autóloga. Se debe considerar la anemia no tratada como contraindicación para la cirugía electiva

Segundo pilar: Para minimizar la pérdida hemática, es necesario evaluar tratamientos concomitantes con anticoagulantes y antiagregantes, antecedentes de sangrados postquirúrgicos. También, se debe planificar la cirugía para reducir los tiempos quirúrgicos. En el intraoperatorio, evitar la hipotermia,la hipocalcemia y adoptar medidas farmacológicas para minimizar las pérdidas hemáticas(utilizar análogos de lisina como el ácido tranexámico). La disponibilidad de test viscoelásticos, nos permite aportar hemocomponentes y hemoderivados de acuerdo a la necesidad.

Tercer pilar: La tolerancia fisiológica a la anemia de un paciente, pueden optimizarse a través de la ventilación-minuto,al gasto cardíaco y a la relación ventilación-perfusión pulmonar. Se debe tener en cuenta que luego de la administración de una unidad de hematíes, se debe reevaluar clínicamente al paciente y se debe verificar el valor de la hemoglobina. Dicha práctica, optimizaría la utilización de recursos y disminuiría la exposición del paciente a transfusiones innecesarias.

Alternativas a la transfusión sanguínea alogénica

El momento y la cantidad de unidades a transfundir fue el primer interrogante, luego de que diferentes estudios comparasen la estrategia transfusional liberal vs restrictiva. Se comenzó a cuestionar esta práctica habitual, considerando riesgos y beneficios para el paciente, por lo que surge el concepto de alternativas a la transfusión farmacológicas y no farmacológicas.

La anemia preoperatoria es el principal factor predictivo de transfusión de sangre alogénica, por lo tanto el tratamiento de la anemia preoperatoria, es el primer pilar del PBM[10] Se debe solicitar un mes previo a la cirugía estudios de laboratorio, que incluya hemograma y perfil de hierro (ver algoritmo 1). Si la hemoglobina es menor a 10 g/dl, se debe posponer la intervención y remitir al paciente para su estudio. Si la anemia es de causa conocida o moderada, puede tratarse directamente. El objetivo es optimizar la hemoglobina preoperatoria, para minimizar los requerimientos transfusionales en el procedimiento quirúrgico.

Las alternativas no farmacológicas son:

- La donación autóloga preoperatoria o pre depósito es una modalidad de autotransfusión que consiste en la extracción, en los días o semanas previos a la intervención, de una o varias unidades de la propia sangre del paciente. Estas unidades se someten a tamizaje serológico y almacenamiento, precedido o no de fraccionamiento, y su reinfusión se realiza durante la intervención y/o en el postoperatorio inmediato. Estaría indicada en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos electivos en los que el riesgo de transfusión es superior al 30-50% (generalmente con Hb < 14,5 g/dL) y/o en pacientes con dificultad para encontrar sangre alogénica compatible que se niegan a recibir transfusiones de sangre alogénica. Debemos recordar que solo debería implementarse en aquellos pacientes en los que la fecha de la intervención esté garantizada.
- La recuperación de sangre intraoperatoria puede efectuarse en diversas intervenciones quirúrgicas en las que se produce un sangrado significativo. Consiste en aspirar, anticoagular, lavar y concentrar la sangre vertida en el campo quirúrgico, retornando al paciente en forma de concentrado de hematíes en suero salino[11].
- La hemodilución aguda normovolémica es una forma de donación de sangre autóloga realizada inmediatamente antes de la cirugía. Consiste en la extracción de sangre y su sustitución simultánea por cristaloides o coloides, para mantener la normovolemia. La sangre se almacena anticoagulada y a temperatura ambiente dentro del quirófano y se reinfunde al paciente al final de la cirugía[12].

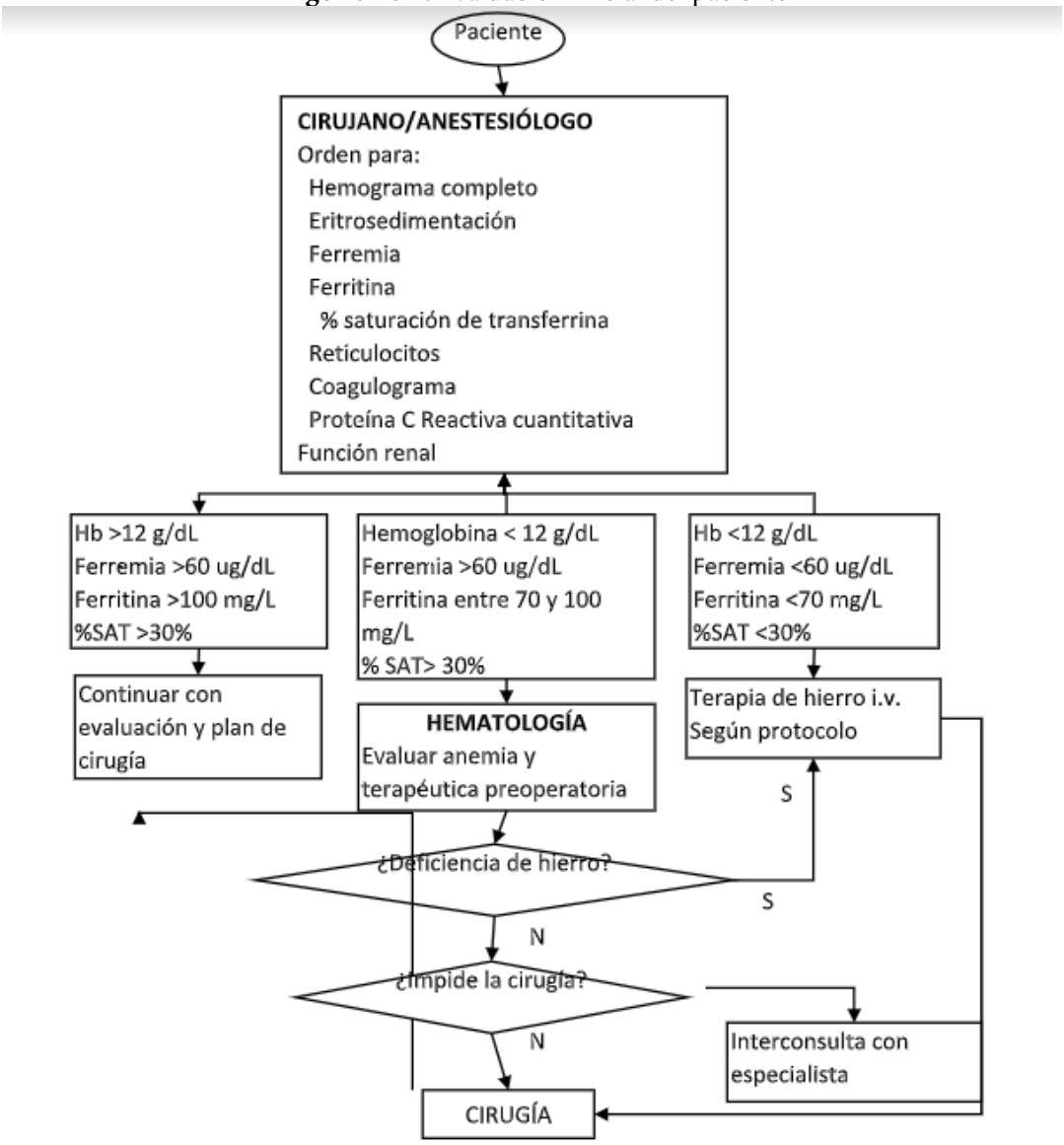
Test viscoelásticos

La tromboelastografía (TEG) proporciona una evaluación en tiempo real de la fuerza del coágulo viscoelástico en sangre total. La tromboelastometría rotacional (ROTEM) evolucionó a partir de la tecnología TEG y ambos dispositivos generan resultados mediante la transducción de cambios en la fuerza viscoelástica de una pequeña muestra de sangre en coagulación (300 µl) a la que se aplica una fuerza de rotación constante.

Estos dispositivos permiten la evaluación visual de la coagulación desde la formación,la propagación y

la estabilización del coágulo, hasta su disolución. La activación de la formación de coágulos se puede iniciar con activadores tanto intrínsecos (caolín, ácido elágico) como extrínsecos (factor tisular). Además, las contribuciones independientes de las plaquetas y el fibrinógeno a la fuerza final que aportan al coágulo se pueden evaluar utilizando inhibidores plaquetarios añadidos (abciximab y citocalasina D). Existen varios algoritmos para diagnosticar y tratar hemorragias en poblaciones de alto riesgo, como las que se someten a cirugía cardíaca o sufren un traumatismo cerrado[13]. Existen evidencias que sugieren que estos algoritmos reducen la cantidad de transfusiones, dado que la información aportada permite infundir el hemocomponente o hemoderivado adecuado para optimizar la coagulación.

Algoritmo 1. Evaluación inicial del paciente



Paciente con de Hemoglobina > 12 g/dl, Ferremia > 60 ug/dL, Saturación de transferrina >30% y/o ferritina > 100 ug/dL no requiere reposición de hierro.

Paciente que presenta un valor de Hemoglobina < 12 g/dl, Ferremia < 60 ug/dL, Saturación de transferrina < 30% y/o ferritina < 70 ug/dL realizar reposición de hierro según protocolo.

Paciente con Hemoglobina < 12 g/dL, Ferremia > 60 ug/dL, Saturación de transferrina >30% y/o ferritina entre 70-100 ug/dL derivar a servicio de hematología

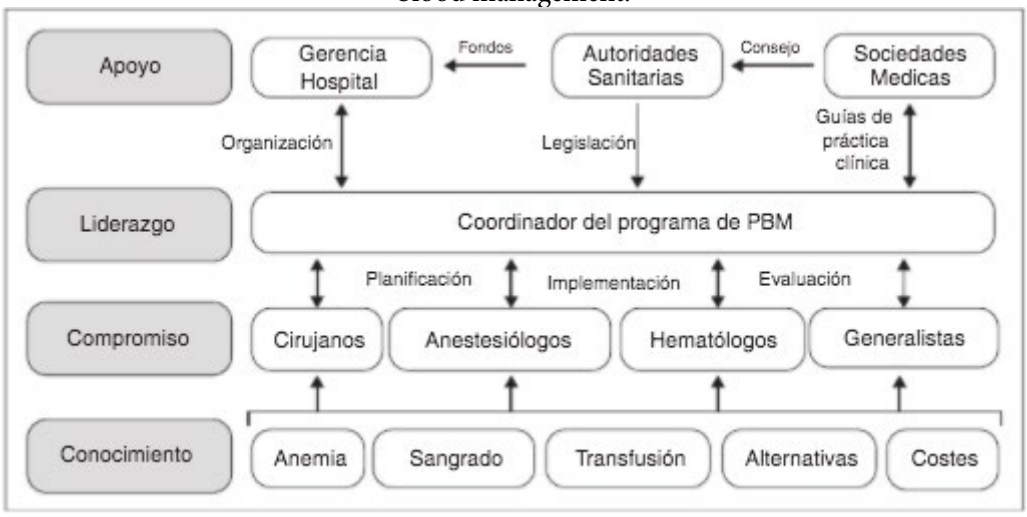
Conclusiones

El PBM se está convirtiendo en el estándar de mejor práctica transfusional. Se trata de una estrategia preventiva centrada en el paciente. Aunque los beneficios son indiscutibles, su implementación no es sencilla, dado que requiere de planificación y previsión. La implementación y el mantenimiento del PBM requiere de un coordinador, y de la aceptación de las distintas especialidades. Constituido un comité directivo, deben emitirse las normas obligatorias y un programa educativo continuo en el que participen todas las disciplinas involucradas. Para su realización se necesita del apoyo de la dirección del hospital, de las autoridades sanitarias, y de su financiación para la puesta en marcha. (ver figura 1)[14].

La introducción del concepto de PBM supone un cambio de paradigma. El enfoque es multidisciplinar y multimodal y se centra en la identificación y provisión de los cuidados necesarios para la continuidad asistencial de los pacientes, donde la comunicación y

la coordinación entre las diferentes disciplinas pueden no solo reducir la probabilidad de que un paciente requiera transfusión de sangre alogénica, sino también mejorar su resultado clínico y reducir los costos del tratamiento[15].

Figura 1. Requerimientos estructurales y de organización para una correcta implementación del patient blood management.



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

Bibliografía

1. A. Garcia-Casanovas, E. Bisbe, M.J. Colomina, C. Arbona, J. Varela Estrategias de gestión y política sanitaria para el desarrollo del Patient Blood Management.J Healthc Qual Res. 2020 September-October; 35(5): 319–327.
2. OMS Disponibilidad y seguridad de la sangre a nivel mundial. 2020. Who. Retrieved from www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability.
3. Llau, Juan Vicente, Basora, Misericordia, Colomina, María José y col. Patient blood management. Medicina Transfusional perioperatoria. DRK edición.2019. p156-157. 2 da edición.Elsevier, España
4. Farmer S.L., Towler S.C., Leahy M.F., Hofmann A. Drivers for change: Western Australia Patient Blood Management Program (WA PBMP) World Health Assembly (WHA) and Advisory Committee on Blood Safety and Availability (ACBSA) Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2013;27(1):43–58. [PubMed] [Google Scholar]
5. Fowler AJ, Ahmad T, Abbott TEF y col. International Surgical Outcomes Study Group: Association of preoperative anaemia with postoperative morbidity and mortality: An observational cohort study in low-, middle-, and high-income countries. Br J Anaesth 2018; 121:1227–35
6. Karkouti K, Wijeysundera DN, Beattie WS; Reducing Bleeding in Cardiac Surgery (RBC) Investigators: Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: A multicenter cohort study. Circulation 2008; 117:478–84
7. Farmer S.L., Trentino K., Hofmann A., Semmens J.B., Mukhtar S.A., Prosser G. Programmatic approach to patient blood management – reducing transfusions and improving patient outcomes. Open Anesthesiol J. 2015;9:6–16. [Google Scholar]
8. Tatsuro Y; Michel P; Angelo D'Alessandro.Red blood cell storage lesion: causes and potential clinical consequences.Blood Transfus. 2019 Jan; 17(1): 27–52.
9. Llau, Juan Vicente, Basora, Misericordia, Colomina, María José y col. Patient blood management. Medicina Transfusional perioperatoria. DRK edición.2019. p155. 2 da edición.Elsevier, España
10. Spahn DR, Moch H, Hofmann A, Isbiter JP. Patient blood management: the pragmatic solution for the problems with blood transfusion. Anesthesiology.2008:109:951-3
11. Leal-Noval SR, et al. 2013. Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del Documento Sevilla. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2013. http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2012.12.003
12. Shander A, Rijhwani TS. Acute normovolemic hemodilution. Transfusion.2004;44:S26-3
13. Am. J. Hematol. 89:228–232, 2014. © 2013 Wiley Periodicals, Inc.
14. Llau, Juan Vicente, Basora, Misericordia, Colomina, María José y col. Patient blood management. Medicina Transfusional perioperatoria. DRK edición.2019. p162-163. 2 da edición.Elsevier, España
15. Shander A., Javidroozi M, Perelman S, Puzio T, Lobel G. From bloodless surgery to patient blood management. Mount Sinai J Med. 2012; 79:56-65S, Lang K, y col. Predicting an HLA-DPB1 expression marker based on standard DPB1 genotyping: Linkage analysis of over 32,000 samples. Human Immunology. 2018. pp. 20–27. doi:10.1016/j.humimm.2017.11.001

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.

Sangrado perioperatorio: transfusión guiada por tromboelastometría

Perioperative bleeding: thromboelastometry-guided transfusión

Marun, Sebastián Gustavo

Felsan SRL, asesor técnico/científico

sebastian@felsan.com.ar

MEDICINA TRANSFUSIONAL

Subcomisión de Medicina Transfusional

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 252-259
Octubre 2021

Palabras claves: tromboelastometría,
ROTEM,
transfusión.

Keywords: thromboelastometry,
ROTEM,
transfusion.

Fisiopatología de la hemostasia perioperatoria

La fisiopatología de la hemorragia perioperatoria es a menudo multifactorial y no todos los escenarios clínicos son similares. Existen diferentes entidades fisiopatológicas que requieren estrategias de tratamiento diferentes. Se pueden citar, como ejemplo, la coagulopatía inducida por el trauma (CIT) o la coagulopatía en la cirrosis hepática. Es frecuente que estos pacientes puedan tener riesgo de hemorragia y de trombosis al mismo tiempo o con diferencia de unas pocas horas[1].

Un problema común en el sangrado perioperatorio es que el sangrado, la coagulopatía y la transfusión son factores de riesgo independientes de mala evolución del paciente, y en el manejo inadecuado del sangrado estos elementos pueden contribuir entre sí formando un círculo vicioso que genere cada vez más daño. Para complejizar el problema del manejo aún más, se suman otros factores preexistentes que pueden agravar el círculo vicioso como la anemia, las coagulopatías previas, el efecto de drogas con acción hemostática, los factores genéticos, el trauma, la inflamación y el sangrado quirúrgico[2].

Otros factores amplificadores del círculo vicioso que lleva a una mala evolución del paciente suelen ser el shock, la hipoperfusión, la acidosis, la hipotermia, la hemodilución, la transfusión inapropiada, los eventos adversos asociados a transfusiones, la infección intrahospitalaria y la sepsis[3].

La mejor forma de evitar este círculo vicioso es identificar el o los déficits hemostáticos específicos, para detener el sangrado lo antes posible y evitar cualquier transfusión inapropiada o innecesaria.

En la primera década del 2000 varios grupos europeos entendieron que se debía abandonar el concepto de transfusión masiva en *"packs"*, y en el año 2013 cristalizaron ese cambio en la campaña *"STOP the Bleeding"*, generada junto con la actualización de las Guías Europeas de Trauma de ese año[4].

El significado del acrónimo "*STOP*" comprendía los siguientes elementos:

S - *Search* - Búsqueda de pacientes en riesgo de hemorragia coagulopática.

T - *Treat* - Tratar el sangrado y la coagulopatía tan

pronto como se desarrollen.
O - *Observe* - Observar la respuesta a las intervenciones.
P - *Prevent* - Prevenir hemorragias secundarias y coagulopatías.
Un detalle importante que estos grupos europeos remarcan desde ese entonces es el hecho de que hay que saber cuándo detener la reanimación hemostática porque el sobretratamiento se asocia a trombosis o eventos tromboembólicos en la fase posoperatoria[5].
En la búsqueda de ese equilibrio es que surge el concepto de "ventana terapéutica" como forma de abordar este tema de manera más apropiada[6].
Debido a lo multifactorial de la fisiopatología del sangrado perioperatorio, se necesita un enfoque sistemático que permita identificar el trastorno hemostático con el diagnóstico para luego guiar la terapia hemostática de manera oportuna. Este enfoque se suele describir con diferentes términos como "medicina de precisión", "medicina personalizada", "terapia dirigida por objetivos", "terapia dirigida "o "enfoque teragnóstico"[7].

Guías clínicas, evaluaciones de tecnologías sanitarias, transferencia e implementación del sistema sobre la base de la evidencia disponible

Después de muchos años de uso en diferentes escenarios perioperatorios la implementación de los algoritmos guiados por ROTEM tiene hoy un alto grado de recomendación en las áreas de medicina crítica. Según las Directrices para el Manejo de Sangrado Perioperatorio Grave de la Sociedad Europea de Anestesiología (ESA por sus siglas en inglés) la recomendación es fuerte y tiene grado 1B-1C[8]. Este modelo considera que el uso de intervenciones terapéuticas con concentrados de factores de la coagulación (como el concentrado de fibrinógeno y los PCC), son altamente efectivos frente a déficits severos en la generación de trombina, pero deben ser guiado por tromboelastometría (grado 1B-1C). También afirma que la implementación de algoritmos basados en test viscoelásticos pueden reducir los costos asociados a la transfusión en trauma, cirugía cardíaca y trasplante de hígado (grado C) y que la terapia dirigida con fibrinógeno y/o PCC guiados por ROTEM o TEG no se han asociado con una mayor incidencia de eventos tromboembólicos (grado C).
En las Guías del Grupo de Trabajo para el Manejo del Sangrado Perioperatorio de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA por sus siglas en inglés) estos conceptos también son altamente recomendados (evidencia A1-B)[9].
Las pruebas viscoelásticas son una parte esencial de un modelo médico más integral. Ese concepto se denomina *"Patient Blood Management"* o "PBM" y consiste en conjuntos predeterminados de acciones diagnósticas e intervenciones destinadas a reducir la pérdida de sangre y la demanda transfusional[10]. El PBM es un concepto médico que implica la aplicación oportuna de un enfoque multidisciplinario y basado en evidencia, que ayuda a optimizar la masa eritrocitaria del propio paciente antes de la cirugía, minimiza las pérdidas sanguíneas durante el procedimiento y busca mayor tolerancia a la anemia en el post operatorio[11]. Este concepto ha sido destacado como una prioridad para mejorar la seguridad del paciente, incluso por la Organización Mundial de la Salud en el 2010.
El manejo del sangrado perioperatorio guiado por test viscoelásticos es una parte esencial del PBM y de la mejora en la seguridad del paciente. La importancia de las pruebas viscoelásticas usadas en el marco de algoritmos estructurados para el manejo de la hemorragia ha sido señalada también por otros entes nacionales y otras directrices internacionales[12,13,14,15].
La costo-efectividad del manejo del sangrado guiado por ROTEM también ha sido probada por varias agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y análisis farmacoeconómicos[16]. Sin embargo, todas estas guías y evaluaciones sólo pueden cambiar las prácticas locales y mejorar la evolución de nuestros pacientes si se hace un trabajo institucional dentro de cada hospital o de cada sistema de salud para transferir esos conocimientos a los médicos tratantes e implementar los cambios en la cultura hospitalaria.
A nivel mundial se han desarrollado diversas campañas buscando colaborar en la implementación de programas de PBM. Un ejemplo temprano fue la campaña *"STOP Bleeding"* que se inició en 2013 en Europa Central. En el mismo sentido en 2014 el Comité de Transfusión de Sangre del Reino Unido (NBTC) publicó la "Recomendación para la implementación de PBM". En 2017 la Autoridad Nacional de Sangre de Australia publicó el Plan Estratégico 2017-2021[17], generando múltiples ejemplos de implementación exitosa y resultados sorprendentes. En ese mismo año la Comisión de Salud de la Unión Europea publicó los manuales para autoridades y para hospitales sobre la

implementación del modelo diagnóstico/terapéutico de PBM[18,19].

Un metanálisis publicado en 2019 confirmó que la implementación de un programa de PBM que aborde los tres pilares (las pruebas viscoelásticas son parte del segundo pilar) se asocia con reducción de las necesidades de transfusión, menores tasas de complicación y mortalidad, con la consiguiente mejora en los resultados clínicos[20].

El "concepto de ventana terapéutica"

Los algoritmos se basan en el "concepto de ventana terapéutica". Este concepto fue desarrollado previamente para orientar la terapia antiplaquetaria en pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas con el fin de minimizar el riesgo de trombosis del stent y de evitar la hemorragia. Bajo este concepto se busca identificar la intervención terapéutica adecuada, en la dosis adecuada, en el momento adecuado y en la secuencia correcta para poder colocar a la hemostasia del paciente dentro de los marcos de esa ventana que minimiza los riesgos de ambos extremos. Usando este concepto se generaron algoritmos guiados por tromboelastometría en cirugía cardiovascular que permitieron reducir significativamente el uso de hemocomponentes y las complicaciones tromboembólicas[21,22].

Evaluación clínica

Este modelo diagnóstico/terapéutico especifica que las intervenciones hemostáticas deben realizarse sólo en pacientes con hemorragia difusa y si se considera necesaria la transfusión de sangre. Se hace énfasis en que la toma de decisiones para las intervenciones hemostáticas no debe basarse únicamente en resultados del ROTEM, sino que se deben incluir el conocimiento y la optimización de otros datos que son clínicamente relevantes. Entre esas variables que deben ser consideradas están: la gravedad del traumatismo (que puede ser objetivada mediante un índice como el ISS por ejemplo), la magnitud de la hemorragia y su probabilidad de evolucionar a transfusión masiva (se pueden usar índices predictivos como el TASH o el ABC), la inestabilidad hemodinámica, la temperatura del paciente y otros datos de su medio interno que reflejan el daño del paciente o que son necesarios para una buena hemostasia (pH, exceso de base, calcio iónico, lactato, nivel de Hb) ya que todas estas variables se han asociado con un aumento del riesgo de hiperfibrinólisis, hipofibrinogenemia y de disminución en la generación de trombina.

Este modelo de medicina de precisión busca individualizar la terapia y de esa forma en cada caso administrar la intervención o el fármaco hemostático adecuado, en la dosis correcta, en el momento correcto y en la secuencia correcta; y eso se estructura en un algoritmo. Los grupos pioneros de este modelo de "teragnóstica" generaron diversos formatos de algoritmos y con el tiempo fueron prefiriendo los algoritmos verticales porque muestran un orden claro de la secuencia que deben tener las intervenciones que surgen de los diferentes resultados patológicos.

Desarrollo de algoritmos guiados por tromboelastometría

La fisiopatología del sangrado postraumático y perioperatorio es compleja y no siempre se puede abordar adecuadamente utilizando sólo la reanimación hemostática a ciegas (siguiendo el concepto 1:1:1). Para orientar la terapia hemostática en pacientes sangrantes, los equipos de medicina crítica y anestesia de Europa Central han desarrollado desde fines de los años 90 algoritmos que vinculan el diagnóstico realizado por tromboelastometría y la terapia hemostática (estos grupos lo denominan "enfoque teragnóstico")[23,24].

A lo largo de los últimos 15 años estos algoritmos fueron sumando centros que los utilizan, así como publicaciones y evidencia que los respaldan. Por otro lado, estos algoritmos han sido validados en grandes estudios de cohortes y ensayos controlados aleatorios (ECA) mostrando que la implementación de estos algoritmos es capaz de reducir los requisitos de transfusión, las tasas de complicaciones, las morbilidades y la mortalidad del paciente, así como los costos de atención médica. El escenario donde más evidencia se ha generado es la cirugía cardiovascular compleja[25]. Pero son numerosos los estudios de cohortes que han informaron resultados similares en el trasplante de hígado, trauma y hemorragia posparto (HPP)[26]. En el ámbito del trauma sólo se han publicado cuatro ECA, y unos pocos trabajos de cohorte en quemaduras[27] y cirugía ortopédica pediátrica[28].

Un ensayo disruptivo en el manejo de la coagulopatía del trauma es el ensayo RETIC que asignó al azar a pacientes con CIT a un grupo tratado con plasma fresco congelado (PFC) acompañando a ciegas la

transfusión de glóbulos rojos o a un grupo tratados con concentrados de factor de coagulación guiados por ROTEM[29]. El estudio tuvo que interrumpirse antes de tiempo ya que el grupo de PFC fracasó en un 52% de los casos en detener el sangrado y corregir la coagulopatía después de dos rondas de PFC (2 veces × 15 ml / kg peso corporal). Por el contrario, la administración guiada por ROTEM de los concentrados de factor de coagulación falló sólo en el 4% de los casos después de dos rondas de tratamiento. Además, en el grupo guiado por ROTEM pudieron reducirse significativamente la transfusión masiva (12% frente a 30%, P = 0,042) y los días de hemodiálisis (11 frente a 27 días; P = 0,038). En ese mismo grupo también se mostró una fuerte tendencia a reducir la incidencia de falla multiorgánica (50% frente a 66%; P = 0,15) y de trombosis venosa (8% frente a 18%; P = 0,22).
Los algoritmos de hemorragia guiados por ROTEM basados en evidencias para estos escenarios mencionados (trauma severo/sangrado perioperatorio, hemorragia posparto, trasplante hepático y cirugía cardiovascular están ampliamente difundidos y publicados[30].

Manejo de la fibrinólisis, ML

En escenarios como el trauma se han descripto cambios en el sistema fibrinolítico en tiempos muy cortos y con diferentes respuestas individuales. Varios grupos han descripto la presencia de actividad fibrinolítica sistémica (con ML ≥ 18%) en los 60 min posteriores al trauma con el consiguiente aumento de la mortalidad debido a hemorragia, así como otros grupos han mostrado la detención de la fibrinólisis fisiológica (con ML ≤2%) y la han asociado con la falla multiorgánica. Por lo tanto, la inhibición de la fibrinólisis en pacientes gravemente lesionados mediante la infusión de antifibrinolíticos requiere una selección cuidadosa del paciente, ya que puede tener un efecto adverso en la supervivencia, especialmente si el ácido tranexámico se administra pasadas las 3 horas de ocurrido el trauma o el parto. En contraste con el trauma y la hemorragia posparto, la presencia de fibrinólisis durante el trasplante de hígado no siempre se asocia con un aumento de la mortalidad, y en ocasiones puede suceder que su tratamiento pueda estar asociado con una mayor incidencia de episodios trombóticos.
Por lo tanto, todavía está en discusión si se deben administrar medicamentos antifibrinolíticos profilácticamente a todo paciente con sangrado. Aparentemente no se puede generalizar su uso y la respuesta a esta pregunta parece depender de la situación clínica, el tiempo que paso desde el evento, la forma de aplicación (bolo vs infusión continua) y la dosificación.
Para permitir una rápida toma de decisiones al respecto se ha buscado encontrar qué parámetro de la primera parte de los trazados se puede utilizar para identificar a los pacientes con mayor riesgo de fibrinólisis. Una revisión de numerosos casos de un hospital alemán encontró que un valor de EXTEM A5 de ≤35 mm (o bien de EXTEM A10 ≤45 mm) detectaba más del 90% de los pacientes que desarrollaron hiperfibrinólisis en la parte final de los trazados[31]. Se ha descripto también que el test FIBTEM es mas sensible a la fibrinólisis que el test EXTEM y que otros sistemas de test viscoelasticos[32]. Una línea plana en FIBTEM, caracterizada por un FIBTEM CT> 600 s parece estar asociado con hiperfibrinólisis, también. Además, la infusión coloide (HES> gelatina > albúmina) da como resultado una reducción en la resistencia de la fibrina polimerizada a la degradación por plasmina.

Manejo de la firmeza del coágulo, A5/A10/MCF.

Cuando en el siglo pasado se inició el uso de la tromboelastografía se utilizaba el ancho máximo del trazado como un indicador de la máxima firmeza del coágulo. Ya en este siglo, cuando los equipos médicos de Europa Central comenzaron a utilizar la tromboelastometría ROTEM observaron la buena correlación y el cambio proporcional que existe entre los parámetros A5, A10 y MCF y a partir de allí comenzaron a validar algoritmos de tratamiento que utilizaban el parámetro A10 como indicador de la firmeza del coágulo. En los últimos 10 años esa búsqueda de acelerar la toma de decisiones en escenarios críticos ha impuesto el uso del parámetro A5 en los algoritmos. Los algoritmos A10 y A5 se pueden convertir entre sí fácilmente. La diferencia entre A10 y A5 para FIBTEM suele ser de 1 mm y para EXTEM, APTEM, INTEM y HEPTEM de 8 a 10 mm[33].
La CIT se caracteriza funcionalmente en la tromboelastometría por una firmeza reducida del coágulo en EXTEM con un A5 <35 mm (A10 <45 mm); esta condición predice la necesidad de transfusión masiva. La reducción en la firmeza del coágulo puede deberse a hipofibrinogenemia, a trastornos en la polimerización de la fibrina (por acción de coloides o por deficiencia de factor XIII por ej.), a trombocitopenia y/o disfunción plaquetaria. En esos casos el valor de

FIBTEM A5 (A10) se puede utilizar para una discriminación rápida y correcta entre hipofibrinogenemia y trombocitopenia. En traumatismos graves y cirugía mayor los valores de FIBTEM A5 <8 mm se asocian con un mayor riesgo de sangrado y se puede utilizar como valor gatillo para activar la sustitución del fibrinógeno en estos escenarios[34]. Aquí, el valor objetivo de FIBTEM A5 es generalmente llegar a valores de FIBTEM A5 ≥12 mm. Existen otras situaciones en las que el paciente puede necesitar un valor objetivo de FIBTEM A5 aún más altos (de 16 mm), ésta es la situación en particular de pacientes con sangrado severo debido a hemorragia obstétrica, fracturas pélvicas inestables, lesión cerebral traumática (TBI) o cirugía aórtica mayor.

La dosis del fibrinógeno requerida se puede calcular en función del aumento deseado de FIBTEM A5 (A10); existe una tabla de dosis efecto ampliamente publicada que se podría resumir en que un aumento de 4 mm en la firmeza de FIBTEM se puede lograr aportando una dosis de 25 mg/kg de peso o bien 1 unidad crioprecipitado/10 kg de peso. En dichas publicaciones se asume que 10 unidades de crioprecipitado contienen aproximadamente 2 g de fibrinógeno; eso puede variar de institución en institución, pues el proceso de producción y control de los crioprecipitados no se encuentra armonizado entre diferentes instituciones. En algunos casos de aumento del volumen plasmático (por ejemplo, durante el embarazo), hemodilución (en particular con coloides), sobrecarga circulatoria asociada a transfusión (TACO), deficiencia de factor XIII o hemorragia grave, el aumento logrado en FIBTEM A5 (A10) puede ser menor que el aumento calculado.

Si se reduce la firmeza del coágulo en EXTEM (A5 <35 mm), pero la firmeza del coágulo en FIBTEM está por encima del valor gatillo (A5 ≥8 mm), debe ser considerada la transfusión de plaquetas en hemorragia severa. Cabe mencionar que, la tromboelastometría ha mostrado ser superior al recuento de plaquetas para predecir hemorragia en pacientes con trombocitopenia grave[35].

El aumento esperado de firmeza en EXTEM A5 (o A10) por transfusión de un *pool* de plaquetas o de una unidad de aféresis es de es de 8 a 10 mm en pacientes adultos (pero tan solo de unos 5 mm en los pacientes cirróticos). Por lo tanto, la cantidad de plaquetas transfundidas puede calcularse en función del aumento previsto en EXTEM A5. En caso de una baja extrema en la firmeza de EXTEM (A5<15 mm o A10 <25 mm), puede ser necesaria una administración combinada alta dosis de fibrinógeno y plaquetas.

Una limitación que debe ser mencionada es que los ensayos viscoelásticos estándar no son sensibles a los efectos de los fármacos antiplaquetarios como los inhibidores de la COX (p. ej., aspirina) y antagonistas del receptor de ADP (p. ej., clopidogrel, prasugrel y ticagrelor) ya que en el ensayo se generan grandes cantidades de trombina que, al actuar sobre los receptores específicos de la plaqueta, superan los efectos de los antiagregantes plaquetarios. Por lo tanto, frente a un paciente con sangrado y un tromboelastograma normal se debe sospechar de disfunción plaquetaria o eventualmente realizar un análisis de la función plaquetaria. En el sistema ROTEM, es posible realizar esto mediante el módulo llamado *Platelet* que proporciona dos canales de agregometría por impedancia en sangre entera.

Manejo del tiempo de coagulación, CT

Los tiempos de coagulación (CT) pueden prolongarse debido a una deficiencia de los factores enzimáticos de la coagulación, una baja concentración del fibrinógeno plasmático, a la acción de un anticoagulante (warfarina, heparina estándar, inhibidores directos de la trombina o anticoagulantes orales directos con acción anti IIa).

Por lo general, una prolongación de CT en EXTEM indica una deficiencia de los factores de la vía extrínseca o común (factores VII, X, V, II y I). Una deficiencia de factores dependientes de la vitamina K (factores X, IX, VII y II) puede ser resultado de una terapia con antagonistas de la vitamina K (warfarina), cirrosis hepática o hemodilución/consumo durante una hemorragia severa. Dado que los inhibidores de la coagulación como las proteínas C y S (que también dependen de la vitamina K) en estas situaciones también están bajos se puede pensar que entonces que el sistema de coagulación se vuelve a equilibrar a un nivel mas bajo e inestable, que entonces se asocia a un alto riesgo tanto de hemorragia como de trombosis[36].

En pacientes tratados con warfarina el CT de EXTEM se correlaciona bien con el valor de RIN[37]. Sin embargo, la actividad de los factores vitamino K dependientes debe reducirse por debajo del 30% para que el CT de EXTEM supere el límite de referencia en donantes sanos de los 80s.

Es conocido que una deficiencia grave de fibrinógeno puede prolongar el CT de EXTEM y, por lo tanto, el CT de EXTEM se debe utilizar como guía para reponer factores sólo cuando el valor de fibrinógeno o la firmeza de FIBTEM es adecuada. En consecuencia, en los algoritmos verticales guiados por tromboelastometría, el manejo de la firmeza del coágulo (A5/A10) es anterior a la gestión de los tiempos de coagulación (CT).

Ante un paciente con sangrado, firmezas del coágulo adecuadas y prolongación en el CT de EXTEM, los grupos que utilizan estos algoritmos suelen administrar una dosis de 15 a 25 U/kg de peso corporal de concentrado protrombínico de 4 factores (PCC por sus siglas en inglés). Esa dosis suele ser suficiente para normalizar el CT de EXTEM, llevar el RIN por debajo de 1.5, y para detener el sangrado coagulopático[38].

El CT INTEM puede prolongarse debido a la presencia de heparina estándar o a sustancias símil-heparina, o por una deficiencia de factores de coagulación de la vía intrínseca y/o vía común (factores XII, XI, IX, VIII, X, V, II y I). Un efecto símil-heparina suele observarse, por ejemplo, debido a la degradación del glicocálix del endotelio en reanimaciones muy intensas, o en la fase del trasplante hepático en que se reperfunde el hígado injertado.

El efecto heparina puede ser confirmado por la normalización del CT en HEPTEM, resultando en una relación de CT INTEM / HEPTEM CT ≥1.25. Ese valor se corresponde a una actividad aproximada de 0,1 UI/ml de sangre aproximadamente[39].

En cirugía cardiovascular ante este hallazgo en la tromboelastometría, y si el paciente sangra, se puede considerar la administración de protamina como recurso para revertir la acción de la heparina.

Es necesario mencionar que la sobredosis de protamina también puede prolongar los CT de INTEM y de HEPTEM; y en casos de sobredosis severa incluso puede llegar a prolongar los CT de EXTEM y FIBTEM. La sobredosis de protamina suele generar una relación CT INTEM / HEPTEM <1,1. Debido a su rápida depuración suele desaparecer a los 15 o 20 minutos después de administrada. La sobredosis de protamina no es inocua, ya que está asociada con mayores necesidades transfusionales y al aumento en la incidencia de reoperaciones, es por eso que debe evitarse estrictamente. Puede que en estos casos se sume a la acción contra el FV que tiene la protamina el hecho de que la droga también produce disfunción plaquetaria[40].

En otros entornos, como trasplante de hígado o shock hemorrágico, aun cuando esta relación sea mayor a 1,25 la administración de protamina debe considerarse cuidadosamente y sólo debe hacerse en caso de hemorragia grave debido a que el efecto símil-heparina observado en estas situaciones suele ser autolimitado y desaparece cuando se produce la estabilización hemodinámica[41].

En los casos donde la prolongación en simultáneo de los CT de INTEM y HEPTEM no se deba a una sobredosis de protamina, y el paciente presente hemorragia, se puede considerar la transfusión de PFC para aportar factores de la vía intrínseca y común.

También se puede encontrar la prolongación simultánea de CT de INTEM y HEPTEM en un paciente con hemorragias o hematomas en los casos de hemofilia adquirida. Se trata de una enfermedad muy rara pero que debe ser considerada cuando el cuadro se da en mujeres embarazadas, pacientes añosos o con tumores malignos.

Reevaluación clínica y ROTEM

El último paso del algoritmo marca que el sangrado clínico debe reevaluarse después de haber recorrido el algoritmo y haber realizado las intervenciones hemostáticas que sugería. En los casos en que la hemorragia continúe, debe reevaluarse una nueva muestra obtenida 10 o 15 minutos después de administrado el set de intervención hemostática y pasar esa nueva información de nuevo por el algoritmo.

En los casos donde los resultados sean normales en la tromboelastometría, se halla descartado (o tratado) la disfunción plaquetaria y las precondiciones para una buena coagulación (pH, calcio iónico, temperatura corporal) hayan sido optimizadas, la posibilidad de que la hemorragia tenga un origen quirúrgico o local debe ser tenida en cuenta y la posibilidad de reexaminar quirúrgicamente al paciente debe ser considerada.

Impacto en la evolución del paciente cuando se utilizan algoritmos guiados por tromboelastometría para gestionar el sangrado perioperatorio

La implementación de estos sistemas redujo el sangrado y los requerimientos transfusionales en varios entornos clínicos, incluyendo la cirugía cardiovascular, el trauma severo, el trasplante de hígado, la hemorragia post parto, e incluso varias cirugías pediátricas

complejas[42,43].

En 2012 los equipos médicos de diferentes hospitales de Europa Central (Görlinger, Fries y Schöchl) informaron en su análisis retrospectivo que la implementación de un algoritmo guiado por tromboelastometría en sus instituciones redujo los requisitos transfusionales de PFC, glóbulos rojos y plaquetas en 70-90%, 10-60% y 20-70%, respectivamente. Al mismo tiempo mostraron que la incidencia de transfusión masiva intraoperatoria (≥10 unidades de glóbulos rojos) podía reducirse a más de la mitad (1% vs. 2,5%; p <0,001) [44]. Estos resultados pudieron ser confirmados por varios estudios de cohortes y ensayos randomizados posteriores.

Varios estudios han mostrado mejoras en la evolución de los pacientes, como la reducción de la incidencia de complicaciones pulmonares y el tiempo de ventilación posoperatoria, la lesión renal aguda o la necesidad de hemodiálisis, eventos trombóticos o tromboembólicos, infecciones intrahospitalarias o sepsis, la falla multiorgánica, el tiempo de estadía en la unidad de cuidados intensivos y en algunos casos incluso han disminuido la mortalidad[45].

La lesión renal aguda posoperatoria, en particular, se asocia con un aumento de la mortalidad a corto y largo plazo en cirugía cardíaca, trasplante de hígado y traumatismos.

Este modelo de trabajo muestra que los costos de atención médica podrían reducirse significativamente, no solo por la reducción en los costos asociados a la transfusión, sino también (y puede que incluso sea más importante), mediante la reducción de costos asociados a las complicaciones perioperatorias, y por la reducción en el tiempo de estadía en la UCI y en el hospital que permiten aumentar el número de cirugías realizadas en el mismo período de tiempo[46].

Conflictos de interés: El autor declara ser asesor técnico / científico de Felsan SRL, representante de los sistemas Rotem en Argentina.

Bibliografía

1. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. N Engl J Med. 2011;365(2):147-56.
2. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvecchio S, y col. Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 2013;96(2):478-85.
3. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, y col. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. Crit Care. 2019;23:98.
4. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V y col. The STOP the Bleeding Campaign. Crit Care. 2013;17(2):136.
5. Faraoni D, Emani S, Halpin E y col. Relationship between transfusion of blood products and the incidence of thrombotic complications in neonates and infants undergoing cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2017;31(6):1943-8.
6. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA. Potential value of transfusion protocols in cardiac surgery. Curr Opin Anaesthesiol. 2013;26(2):230-43.
7. Inaba K, Rizoli S, Veigas y col. Consensus conference on viscoelastic test-based transfusión guidelines for early trauma resuscitation: report of the panel. J Trauma Acute Care Surg. 2015;78(6):1220-9.
8. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A y col. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016. Eur J Anaesthesiol. 2017;34(6):332-95.
9. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Anesthesiology. 2015;122(2):241-75.
10. Meybohm P, Richards T, Isbister J y col. Patient blood management bundles to facilitate implementation. Transfus Med Rev. 2017;31(1):62-71.
11. Shander A, Hofmann A, Isbister J, Van Aken H. Patient blood management - the new frontier. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2013;27(1):5-10.
12. Curry NS, Davenport R, Pavord S y col. The use of viscoelastic haemostatic assays in the management of major bleeding: a British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2018;182(6):789-806.
13. Llau JV, Acosta FJ, Escolar G y col. Multidisciplinary consensus document on the management of massive haemorrhage (HEMOMAS document). Med Intensiva. 2015;39(8):483-504.
14. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI y col. 2017 EACTS/EACTA guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2018;53(1):79-111.
15. Collins P, Abdul-Kadir R, Thachil J y col. Management of coagulopathy associated with postpartum hemorrhage: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2016;14(1):205-10.
16. Craig J, Aguiar-Ibanez R, Bhattacharya S y col. Health technology assessment report 11: the clinical and cost effectiveness of thromboelastography/thromboelastometry. NHS Quality Improvement Scotland, June 2008; ISBN: 1-84404-995-0. www.hhshealthquality.org; http://www.healthcareimprovementscotland. org/previous_resources/hta_report/hta/hta_11.aspx.
17. National Blood Authority Australia. National Patient Blood Management Implementation Strategy 2017-2012. 2017. https://www.blood.gov.au/system/files/National-Patient-Blood-Management-Strategy-2017-2021-Final.pdf.
18. European Commisson; Consumers, Health, Agriculture and Food Executive Agency. Building National Programmes on Patient Blood Management in the EU. A Guide for Health Authorities. 2017 April 4. https://publications.europa.eu/en/publicationdetail/-/publication/5ec54745-1a8c-11e7-808e-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF/

source-search.

19. European Commission; Consumers, Health, Agriculture and Food Executive Agency. Supporting Patient Blood Management (PBM) in the EU. A Practical Implementation Guide for Hospitals. 2017. https://publications.europa.eu/en/publicationdetail/-/publication/93e1bbbf-1a8b-11e7-808e-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF/source-search.

20. Althoff FC, Neb H, Herrmann E y col. Multimodal patient blood management program based on a three-pillar strategy: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg. 2019;269(5):794-804.

21. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA y col. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusión in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. Anesthesiology. 2011;115(6):1179-91.

22. Weber CF, Görlinger K, Meininger D y col. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. Anesthesiology. 2012;117(3):531-47.

23. Lier H, Vorweg M, Hanke A, Görlinger K. Thromboelastometry guided therapy of severe bleeding. Essener Runde algorithm Hämostaseologie. 2013;33(1):51-61.

24. Stein P, Kaserer A, Sprengel K, Wanner GA, Seifert B, Theusinger OM, Spahn DR. Change of transfusion and treatment paradigm in major trauma patients. Anaesthesia. 2017;72(11):1317-26.

25. Deppe AC, Weber C, Zimmermann J y col. Point-of-care thromboelastography/ thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. J Surg Res. 2016;203(2):424-33.

26. Snegovskikh D, Souza D, Walton Z y col. Point-of-care viscoelastic testing improves the outcome of pregnancies complicated by severe postpartum hemorrhage. J Clin Anesth. 2018;44:50-6.

27. Schaden E, Kimberger O, Kraincuk P, Baron DM, Metnitz PG, Kozek-Langenecker S. Perioperative treatment algorithm for bleeding burn patients reduces allogeneic blood product requirements. Br J Anaesth. 2012;109(3):376-81.

28. Nakayama Y, Nakajima Y, Tanaka KA y col. Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. Br J Anaesth. 2015;114(1):91-102.

29. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M y Col. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. Lancet Haematol. 2017;4(6):e258-71.

30. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D y Col. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. Korean Journal of Anesthesiology 2019;72(4):297-322.

31. Dirkmann D, Görlinger K, Peters J. Assessment of early thromboelastometric variables from extrinsically activated assays with and without aprotinin for rapid detection of fibrinolysis. Anesth Analg. 2014;119(3):533-42.

32. Harr JN, Moore EE, Chin TL y Col. Viscoelastic hemostatic fibrinogen assays detect fibrinolysis early. Eur J Trauma Emerg Surg. 2015;41(1):49-56.

33. Dirkmann D, Görlinger K, Dusse y Col Early thromboelastometric variables reliably predict maximum clot firmness in patients undergoing cardiac surgery: astep towards earlier decision making. Acta Anaesthesiol Scand. 2013;57(5):594-603.

34. Schöchl H, Cotton B, Inaba K, Nienaber U, Fischer H, Voelckel W, Solomon C. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. Crit Care. 2011;15(6):R265.

35. Greene LA, Chen S, Seery C y Col. Beyond the platelet count: immature platelet fraction and thromboelastometry correlate with bleeding in patients with immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2014;166(4):592-600.

36. Tripodi A. Hemostasis in acute and chronic liver disease. Semin Liver Dis. 2017;37(1):28–32.

37. Schmidt DE, Holmström M, Majeed A y Col. Detection of elevated INR by thromboelastometry and thromboelastography in warfarin treated patients and healthy controls. Thromb Res. 2015;135(5):1007-11.

38. Tanaka KA, Mazzeffi M, Durila M. Role of prothrombin complex concentrate in perioperative coagulation therapy. J Intensive Care. 2014;2(1):60.

39. Ichikawa J, Kodaka M, Nishiyama K y Col. Reappearance of circulating heparin in whole blood heparin concentration-based management does not correlate with postoperative bleeding after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2014;28(4):1003-7.

40. Ortmann E, Klein AA, Sharples LD y Col. Point-of-care assessment of hypothermia and protamine-induced platelet dysfunction with multiple electrode aggregometry (Multiplate®) in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Anesth Analg. 2013;116(3):533-40.

41. Gouvêa G, Toledo R, Diaz R y Col. Protamine sulphate for treatment of severe post-reperfusion coagulopathy in pediatric liver transplantation. Pediatr Transplant. 2009;13(8):1053-7.

42. Deng Q, Hao F, Wang Y, Guo C. Rotation thromboelastometry (ROTEM) enables improved outcomes in the pediatric trauma population. J Int Med Res. 2018;46(12):5195-204.

43. Haas T, Goobie S, Spielmann N y Col. Improvements in Patient blood management for pediatric craniosynostosis surgery using a ROTEM(®) -assisted strategy - feasibility and costs. Paediatr Anaesth. 2014;24:774-80.

44. Görlinger K, Fries D, Dirkmann D y Col. Reduction of fresh frozen plasma requirements by perioperative point-of-care coagulation management with early calculated goal-directed therapy. Transfus Med Hemother. 2012;39(2):104-13.

45. Zamper RPC, Amorim TC, Queiroz VNF y Col. Association between viscoelastic tests-guided therapy with synthetic factor concentrates and allogenic blood transfusion in liver transplantation: a before-after study. BMC Anesthesiol. 2018;18(1):198.

46. Leahy MF, Hofmann A, Towler S y Col. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. Transfusion. 2017;57(6):1347-58.

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.

Hemocromatosis hereditaria

Hereditary hemochromatosis

Wannesson, Bruno

Fundaleu, Argentina

brunowannesson@gmail.com

TRASTORNO EN EL METABOLISMO DEL HIERRO.
¿Cuándo iniciar un tratamiento y cuál es el objetivo?

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 260-269
Octubre 2021

Palabras claves: hemocromatosis hereditaria, sobrecarga de hierro, hiperferritinemia.

Keywords: hereditary hemochromatosis, iron overload, hyperferritinemia.

Resumen

La hemocromatosis hereditaria (HH) constituye un trastorno metabólico caracterizado por una absorción excesiva de hierro debido a la deficiencia hereditaria de hepcidina[1]. En el siglo XIX Trousseau describe una tríada que consistía en glucosuria, pigmentación cutánea y cirrosis hepática, y la denomina *diabetes bronceada*. En el mismo siglo, von Recklinghausen asigna el término de *"hemocromatosis"* a dicha entidad, basándose en la teoría de que la pigmentación anormal *"cromo"* en los tejidos de estos pacientes se relacionaba a factores circulantes en la sangre *"hemo"*[2]. Los descubrimientos posteriores han establecido el rol de los depósitos de hierro como la causa del daño tisular en esta entidad y han sido descriptas exhaustivamente sus manifestaciones clínicas. Las bases genéticas que regulan el metabolismo del hierro han sido objeto de estudio hasta la actualidad. Los esfuerzos por establecer un diagnóstico temprano, consejo genético y tratamiento eficaz han sido los pilares para evitar las consecuencias irreversibles de esta patología[3].

Metabolismo del hierro

El metabolismo del hierro en el organismo comienza a nivel intestinal mediante su absorción. No existen, sin embargo, procesos fisiológicos para su eliminación en casos de exceso más allá de las pérdidas por menstruación o senescencia de células epidérmicas o epiteliales intestinales[4]. Únicamente el 10% de los 10 a 20 mg de consumo diario de hierro de la dieta se absorbe a nivel intestinal y es suficiente para el balance entre utilización y pérdidas. La eliminación estimada por exfoliación intestinal varía entre 1-2 mg/día. El hierro absorbido puede aumentar hasta un 20% bajo situaciones particulares como el crecimiento y desarrollo, hemorragia, menstruación y embarazo[5].

La absorción de hierro ocurre principalmente en la segunda porción del duodeno en forma de hierro *hemo* y *no hemo* (Figura 1). La absorción *no hemo* (hierro inorgánico) sigue un proceso que comienza con la reducción del Fe^{3+} a Fe^{2+} a través de la enzima citocromo reductasa férrica duodenal y luego se internaliza al enterocito a través del transportador de metales divalentes tipo 1 *(DMT1)* ubicado en la su-

perficie apical. Si el hierro absorbido es requerido por el organismo, se externaliza a través del transportador basolateral de hierro o ferroportina *(FPN1)* que se encuentra yuxtapuesto a la hefestina, una ferroxidasa que regresa nuevamente el Fe^{2+} a su estado Fe^{3+} a nivel de la membrana basal. Si, en cambio, no es requerido inmediatamente, se secuestra en el enterocito mediante la ferritina tisular[6].

El hierro *hemo* también es absorbido en el duodeno. Ingresa al enterocito mediante un transportador proteico o por un mecanismo de endocitosis. Sucesivamente, se escinde enzimáticamente por una hemo-oxigenasa, liberando Fe^{3+}, monóxido de carbono y biliverdina. El Fe^{3+} se reduce a Fe^{2+} siguiendo el mismo proceso que el hierro no hemo[7].

Una vez en circulación, el hierro se une a la transferrina plasmática, principal proteína transportadora de hierro en sangre. Cada molécula puede unirse a 2 átomos de hierro, y bajo circunstancias de ferremia normal, sólo el 30% de los sitios de unión al hierro se encuentran ligados. Si bien la transferrina diférrica es la fuente primordial de acceso al hierro para la mayoría de las células organismo, no es la única transportadora de dicho metal. La ferritina sérica puede ligarse al hierro y distribuirlo satisfactoriamente al organismo. En situaciones de hemólisis, el grupo *hemo* y la hemoglobina pueden unirse a la hemopexina y a la haptoglobina respectivamente y pueden también ser absorbidos por algunos tipos de células[8]. El hierro no unido a transferrina (NTBI) puede también ser captado de por diversos tipos celulares[9].

Almacenamiento de hierro

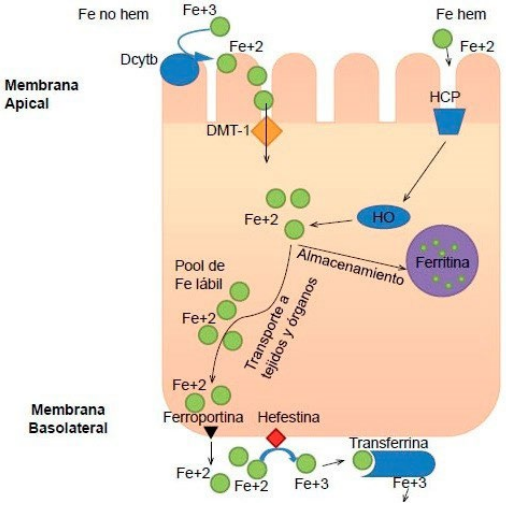
Ferritina

El hierro se puede depositar teóricamente en todos los tejidos corporales, pero presenta una particular preferencia por el hígado. A través de la DMT1 ingresa a las células y se almacena en forma de ferritina tisular. Esta forma de almacenamiento contribuye no sólo a la biodisponibilidad de dicho metal sino también a la prevención de reacciones potencialmente tóxicas catalizadas por el hierro, mediante su capacidad para aislar numerosos átomos de hierro dentro de su cavidad central, en una forma soluble, no tóxica. La ferritina madura tiene un peso molecular de aproximadamente 450 kDa y es capaz de acumular hasta 4500 átomos de hierro[10].

Hierro no unido a transferrina (NTBI)

Normalmente, existe un equilibrio en el contenido de hierro libre en sangre, generalmente unido a pequeñas moléculas como el citrato, acetato o albúmina. Su presencia en exceso se dispara cuando el porcentaje de saturación de transferrina (%ST) es superior a 45%[11]. Se pueden detectar cantidades considerables de hierro plasmático lábil, una forma altamente reactiva, cuando el %ST es superior a 75%[12]. El mismo está involucrado en la producción de especies reactivas de oxígeno a través de las reacciones de Haber-Weiss y Fenton. Altera la función mitocondrial predominantemente en hígado, pero también en páncreas y corazón, lo que sustenta las principales complicaciones de la hemocromatosis, como fibrosis hepática, cirrosis,

Figura 1. Absorción intestinal de hierro



HCP: transportador proteico del grupo hemo. Dcytb: citocromo reductasa férrica duodenal. HO: hemo-oxigenasa

carcinoma hepatocelular, diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca por disfunción miocárdica y trastornos en la conducción eléctrica[12,13].

La captación de NTBI ocurre independientemente del receptor de transferrina 1 (TfR1) y puede involucrar otros transportadores metálicos como el ZIP14, que es expresado por hepatocitos, y el ZIP8 que es expresado por cardiomiocitos. Además, los canales de calcio de tipo L podrían tener un papel en la captación de NTBI por los cardiomiocitos[14,15].

Regulación de las reservas de hierro

Hepcidina

La hepcidina, un polipéptido de 25 aminoácidos sintetizado por hepatocitos y codificado por el gen *Hamp*, es considerada como el agente regulador por excelencia de las reservas de hierro a través de la inhibición en la absorción intestinal[16]. Actúa además como puente entre la inmunidad natural y el metabolismo férrico. Es sintetizada en respuesta a los niveles circulantes de hierro. En condiciones suficientes de hierro, se une a FPN1 en macrófagos, enterocitos y otros tejidos, generando su internalización y degradación. Como resultado se observa reducción en la liberación y transporte ápico-basal de hierro a través del enterocito y reducción en la movilización de hierro por parte de los macrófagos[17].

En condiciones de hepcidina baja estos efectos se atenúan, provocando la reversión del ciclo y la reanudación del proceso de absorción, transporte y liberación del hierro desde el intestino hacia el organismo y desde los macrófagos. La proteína HFE, hemojuvelina (HJV), receptor de transferrina 2 (TfR2) y otros las moléculas regulan la hepcidina[18].

En la HH, la sobrecarga de hierro se desarrolla en el contexto de niveles plasmáticos bajos de hepcidina (en la mayoría de los casos) o deficiencias en la unión de la hepcidina a la FRP1[19].

Proteína HFE

El gen *HFE* es responsable de la producción de una proteína de superficie celular, ubicada principalmente en el hígado, intestino y macrófagos. Regula negativamente la expresión de hepcidina e interactúa además con el TfR1 y 2 reduciendo la absorción celular de hierro[20].

Proteínas reguladoras de hierro (IRPs)

Estas proteínas regulan la coordinación y expresión de proteínas trasportadoras de hierro como el *TfR1*, el *DMT-1* y proteínas de almacenamiento como la ferritina. Responden a las concentraciones intracelulares de hierro en células de los órganos de depósito y permiten o suprimen la transcripción de las proteínas mencionadas[4].

Clasificación

Existen 4 tipos principales de HH categorizados en función de las proteínas implicadas en la homeostasis del hierro (Tabla 1):

La HH *tipo 1:* autosómica recesiva, constituye la forma hereditaria más frecuente de sobrecarga de hierro. La alteración mutacional más común es una sustitución de guanina (G) a adenosina (A) en el nucleótido 845 del gen HFE, que da como resultado una sustitución en el aminoácido cisteína a tirosina 282 (C282Y), denominada -*Tipo 1a*-[19, 22].

El siguiente subtipo genético por frecuencia es la mutación H63D, que no causa per se una sobrecarga significativa de hierro, pero puede actuar como un cofactor para la expresión fenotípica de la sobrecarga de hierro, principalmente en combinación con C282Y[22]. Este genotipo de C282Y/H63D se clasifica como HH *Tipo 1b* o heterocigota compuesto.

La prevalencia de esta mutación es aproximadamente del 2% al 4% entre pacientes de origen del norte de Europa[23,24]. Los factores como el alcohol, el hígado graso no alcohólico y la co-infección con el virus de la hepatitis C están involucrados en el desarrollo de sobrecarga de hierro[25].

La expresión heterocigota u homocigota de H63D no tiene mayor riesgo de desarrollar sobrecarga de hierro clínica en comparación con la expresión alélica normal, aunque puede cursar con valores elevados de ferritina y %ST[23].

Existe una tercera variante HFE, conocida como *Tipo 1c,* relacionada a la mutación S65C. La misma puede conducir a un aumento de los niveles séricos de hierro y ferritina, pero su asociación con sobrecarga es muy débil, por lo que podría considerarse un polimorfismo sin significancia clínica[26].

HH *tipo 2:* autosómica recesiva, también llamada hemocromatosis juvenil, se asocia a mutaciones en el gen *HJV -Tipo 2a-* localizada en el cromosoma 1q, que codifica para la proteína *hemojuvelina* (HJV).

La siguiente mutación asociada es la relacionada a la proteína antimicrobiana hepática *(HAMP) -Tipo 2b-* localizada en el cromosoma 19. Ambas conducen a la

deficiencia de hepcidina y se asocian fenotípicamente a mayor gravedad y a edad temprana de presentación[21].

HH *tipo 3:* autosómica recesiva, se asocia a mutaciones en el **TfR2**, localizado en el cromosoma 7, que conduce también a una deficiencia de hepcidina[21].

HH *tipo 4:* presenta dos variantes, la primera, conocida como enfermedad de la FPN1, es la única forma dominante de hemocromatosis debido a mutaciones en el gen de FPN1 *SLC40A1* y constituye la HH *Tipo 4a*. En esta condición, la producción de la hepcidina es normal, pero su función está disminuida, lo que conduce a retención de hierro intracelular, niveles bajos de hierro plasmático, transferrina disminuida o normal y niveles elevados de ferritina[21,27]. El bazo es el órgano más afectado en la HH tipo 4a, debido a la actividad predominante de FPN1 EN macrofagos[21]. La HH *Tipo 4b*, se lleva a cabo por resistencia a la degradación luego de la unión a la hepcidina, permaneciendo constitutivamente sobre la membrana celular[21].

Epidemiología

La HH es de 2 a 10 veces más frecuente en hombres que en mujeres. Diversas causas en el sexo femenino retrasan a su vez la sobrecarga de hierro en el organismo. Las menstruaciones postergan alrededor de una década la aparición de signos y/o síntomas con respecto a los hombres e incluso suelen aparecer por primera vez después de la menopausia. Otras causas son el embarazo y la lactancia. En los hombres, la aparición clínica de los síntomas comienza a partir de la cuarta o quinta década de su vida[28, 29].

La HH *tipo 2* constituye la forma más grave y junto con la HH *tipo 3*, se manifiestan a edades más tempranas. Las HH *tipo 3 y 4* se ubican entre la HH *tipo 2* y la HH *tipo 1* en edad de presentación[28].

La prevalencia de las mutaciones HFE varía entre los diferentes grupos étnicos. El estudio HEIRS evaluó la prevalencia de hemocromatosis en muestras multiétnicas de EEUU y Canadá. La prevalencia estimada de homocigosidad C282Y fue de 0.44% para individuos caucásicos, 0.014% en africanos y 0.000039% en individuos asiáticos[30]. En un metanálisis europeo se demostró una prevalencia del 0,4% para la homocigosidad C282Y y del 9,2% para la heterocigosidad C282Y. La doble heterocigosidad C282Y/H63D y homocigosidad H63D fue del 2% para ambos grupos en la población europea. Las hemocromatosis relacionadas con *TFR2, HJV* y *HAMP* fueron raras, con frecuencias alélicas que oscilaban entre 0,00007 y 0,0004. Las variantes de *SLC40A1* tienen una frecuencia alélica de 0,0004 en varias poblaciones y fueron más prevalentes en individuos africanos[31]. La sobrecarga de hierro en individuos de África subsahariana se ha reconocido entre poblaciones nativas. Se conoce además como siderosis bantú o sobrecarga de hierro en la dieta y su prevalencia es de hasta un 20% dicha región[32].

Características clínicas

La HH puede ser asintomática por muchos años y aparecer desde la cuarta década de vida en adelante

Tabla 1. Clasificación genética en HH

Enfermedad	Gen	Proteína	Crh	Herencia	Fenotipo: afectación predominante	Inicio clínica. Probabilidad de lesión orgánica
Tipo 1	HFE	HFE	6	AR	Clásico: hígado	4ª-5ª década. Variable
Tipo 2a	HJV	Hemojuvelina	1	AR	Juvenil: corazón, glándula endocrina	2ª-3ª década Alta
Tipo 2b	HAMP	Hepcidina	19	AR	Juvenil: corazón, glándula endocrina	2ª-3ª década Alta
Tipo 3	TfR2	Receptor Transferrina 2	7	AR	Clásico: hígado	4ª-5ª década Alta
Tipo 4	SLC40A1	Ferroportina	2	AD	Atípico: bazo, hígado	4ª-5ª década Baja

AR: autosómica recesiva. AD: autosómica dominante Chr: cromosoma

en varones y una década más en mujeres con HH *tipo 1*, como se menciona previamente[28]. Los síntomas se presentan de forma amplia y su presentación clínica es variable. La fatiga y la artralgia son los síntomas más comunes encontrados al principio de la enfermedad[33].

Las alteraciones bioquímicas se pueden presentar hasta en el 18% de los hombres y 5% de las mujeres. Dada la falta de síntomas cardinales, la sospecha clínica de HH se basa principalmente en la presunción de la patología por parte del médico (Figura 2)[34].

En cuanto a la HH *tipo 2*, su expresión clínica sobresalta en severidad y velocidad de presentación, mientras que la HH *tipo 3* (TfR2-) se desarrolla más tardíamente y es menos severa que la HH *tipo 2*. Para el caso de la HH *tipo 4*, los síntomas son leves a moderados, a pesar de la sobrecarga importante sobre el sistema reticuloendotelial (SRE) en bazo y más leve en sinusoides hepáticos[35].

Hígado

El hígado es el órgano más comúnmente afectado en la HH *tipo 1*. La presentación puede ser variable, incluso con elevación asintomática de las transaminasas séricas. Puede haber dolor espontáneo o con la palpación en cuadrante superior derecho. La evolución natural de la enfermedad puede llevar a la insuficiencia hepática en etapa terminal en los casos severos[36]. El riesgo de desarrollar cirrosis aumenta significativamente con niveles de ferritina por encima de 1.000 ng/ml al diagnóstico. La incidencia de cirrosis a lo largo del curso natural de la enfermedad se acerca al 10% entre los hombres con HH no tratados. Factores como el tabaquismo o alcohol agravan el daño hepático y el desarrollo de hepatocarcinoma (HC). La incidencia de 10 años de HC en pacientes con cirrosis secundaria HH es aproximadamente 6-10% donde los hombres tienen mayor riesgo que las mujeres[37].

Cardiovascular

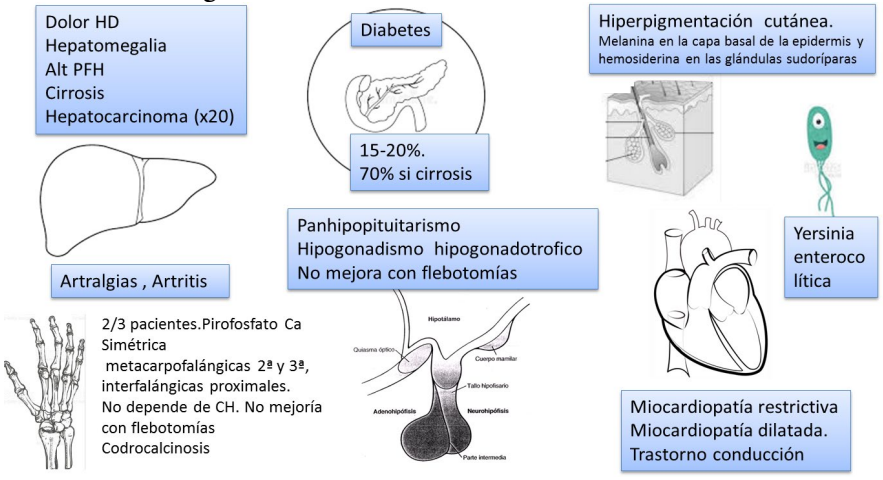
Las manifestaciones cardíacas resultantes del depósito de hierro en el corazón son poco frecuentes en la HH *Tipo 1*. No obstante, la miocardiopatía constituye la segunda causa principal de mortalidad en esta población de pacientes[38]. La acumulación de hierro en el corazón provoca una miocardiopatía restrictiva o dilatada, arritmias (fibrilación auricular) e insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. La muerte súbita debido a arritmias cardíacas y miocardiopatías pueden ocurrir en casos avanzados[39].

Sistema endócrino

La prevalencia de diabetes en los pacientes con HH es aproximadamente del 13% al 23%. El desarrollo de la misma se observa con mejor detalle en el curso de la HH *tipo 1*, pero está presente en hasta el 25% de los pacientes con HH *tipo 4*. Existe alta prevalencia de intolerancia a la glucosa en pacientes con HH *tipo 2*. La lesión radica en la acumulación de hierro en las células de los islotes B pancreáticos y al desarrollo de resistencia a la insulina a nivel hepático por lesión asociada[40].

El hipogonadismo hipogonadotrópico constituye el trastorno endócrino no diabético más frecuente en HH, resultante de la acumulación de hierro en la hipófisis y ocurre más comúnmente en HH *tipo 2*. En los hombres se presenta con impotencia sexual, pérdida

Figura 2. Manifestaciones clínicas de la HH



HD: hipocondrio derecho. PFH: pruebas de función hepática. CH: cirrosis hepática

de la libido y osteoporosis, mientras que en las mujeres causa amenorrea o en menor frecuencia, menopausia precoz. El hipotiroidismo también está presente y los hombres se ven particularmente afectados, con un riesgo 80 veces mayor que la población general[40].

Piel

La hiperpigmentación puede ser uno de los primeros signos de HH. Los depósitos en piel estimulan además la producción de melanina dando lugar a la característica tonalidad metálica o grisácea comúnmente conocida como *bronceada*. Dicha pigmentación suele ser generalizada, pero con frecuencia se localiza en cara, cuello, antebrazos y dorso de las manos, la parte inferior de las piernas y la región genital[41].

Articulaciones

La artropatía se desarrolla predominantemente en la segunda y tercera articulación metacarpofalángicas. Pueden estar involucradas además las interfalángicas proximales, muñeca, codos, hombros y caderas. Es generalmente simétrica y puede ser mono o poliarticular[42].

Diagnóstico

Enfoque bioquímico

La evaluación inicial en pacientes con sospecha de sobrecarga de hierro incluye la medición del nivel de hierro sérico, %ST y ferritina sérica. Porcentajes de ST superiores a 45% disparan la sospecha bioquímica de sobrecarga de hierro y resulta el parámetro inicial observado en la mayoría de los subtipos de HH, en combinación con niveles de ferritina sérica superiores a 200 ng/mL en mujeres premenopáusicas o 300 ng/ml en hombres y mujeres posmenopáusicas[1]. Sin embargo, existen situaciones donde el %ST se encuentra normal o disminuido, tales como la HH *tipo 4*[1,28].

La ferritina constituye un excelente predictor de lesión histológica hepática, pero carece especificidad como prueba de detección, porque la hiperferritinemia puede estar presente en otras afecciones, incluidas la enfermedad hepática alcohólica, el síndrome metabólico, estados inflamatorios crónicos, la infección por hepatitis C, el hígado graso no alcohólico y la enfermedad neoplásica[1].

Estudios genéticos

Durante la última década del siglo XX, se identificó una novedosa mutación homocigota de un gen similar al CMH de clase I que estaba presente en el 83% de los sujetos con HH clínicamente definida[43]. A partir de este hallazgo, el estudio genético de las mutaciones HFE - particularmente la variante C282Y - constituye un paso crítico en la sospecha de sobrecarga primaria de hierro. La detección de las variantes H63D y S65C son las otras 2 mutaciones de HFE comúnmente descritas y evaluables, por lo que los laboratorios clínicos suelen informar con frecuencia las 3 mutaciones. Luego de la variante C282Y, H63D es la que sigue en frecuencia[1,24]. La variante S65C del gen *HFE* es menos común, con una frecuencia heterocigota de aproximadamente 2% entre caucásicos[26].

Existe la posibilidad que de estas pruebas genéticas resulten negativas al momento de evaluar un paciente con evidencia fenotípica de sobrecarga de hierro. La baja incidencia de mutaciones no-HFE hace que no se justifique el estudio genético de las mismas. En este contexto, se sugiere descartar otras alternativas para justificar la sobrecarga de hierro[32]. Sin embargo, en pacientes jóvenes con elevada carga sintomática (compromiso endócrino, cardíaco, sobrecarga severa de hierro), podría considerarse el estudio genético de dichas mutaciones[35].

Biopsia hepática

La disponibilidad en la evaluación de la HH por pruebas genéticas ha hecho que la biopsia hepática no sea la principal herramienta para el diagnóstico de HH. Resulta de utilidad para el diagnóstico y estadificación de lesiones hepáticas tales como la fibrosis o cirrosis o en pacientes que son homocigotas C282Y que presentan valores de ferritina >1000 ng/mL. Para valores inferiores a 1000 ng/mL, la biopsia está indicada únicamente si existen signos indirectos de fibrosis o cirrosis (examen físico, laboratorio, imágenes, etc.). En ausencia de ellos, la tasa de progresión a fibrosis o cirrosis es menor al 2%[36,37].

Se debe realizar tinción histoquímica con hematoxilina-eosina, tinción tricrómica de Masson para la estadificación de la fibrosis y la tinción de Perls para identificar y caracterizar la distribución del hierro almacenado[44]. Permite la determinación de la concentración de hierro hepático (HIC) o índice de hierro hepático (HII) para distinguir los homocigotas de los heterocigotas C282Y. Además, dada la penetrancia variable de HH, la HIC puede ayudar a determinar el riesgo de desarrollo de cirrosis a largo plazo[44]. El HII se determina dividiendo el HIC por la edad del pa-

ciente en años. Un valor >1.9 y/o HIC >71 mmol/g de peso seco puede distinguir a homocigotas de los heterocigotas C282Y o de sobrecargas de hierro secundarias. Sin embargo, a los efectos de la estadificación de la fibrosis, el nivel de ferritina sérica se considera un predictor de fibrosis preciso y menos invasivo que la HIC[45].

Las características histológicas en la HH tipo 1 incluyen[45]:

1. Tinción de hierro grado 4 en hepatocitos con distribución periportal y tinción negativa en células de Kupffer,
2. un HIC >71 mmol/g de peso seco,
3. un HII > 1.9.

Los depósitos de hierro en HH *tipo 1, 2* y *3* se encuentran típicamente en hepatocitos periportales con negatividad o positividad leve en células de Kupffer. A medida que la sobrecarga progresa, la zona media y los hepatocitos centrolobulillares junto con el epitelio biliar se ven sobrecargados. Por el contrario, en la HH *tipo 4*, el hierro se distribuye en las células de Kupffer. En la sobrecarga de hierro secundaria, el patrón de distribución es similar a la HH *tipo 4*[44].

Resonancia magnética

La resonancia magnética, específicamente en T2 (T2 spin y T2 *), constituye otra modalidad útil para el diagnóstico de sobrecarga de hierro. Permite *estimar* la HIC de forma no invasiva. El hierro hepático causa pérdida de intensidad de señal en el hígado, lo que resulta inversamente proporcional a la cantidad de hierro de depósito. Se lleva a cabo una relación de la intensidad de la señal del hígado con la de un tejido de referencia (p. ej., músculos paravertebrales)[46, 48].

Un dato relevante acerca de la resonancia magnética es que permite distinguir entre HH *tipo 1* de la HH *tipo 4* o de la sobrecarga de hierro secundaria, mediante la distribución del hierro esplénico, ausente en la HH *tipo 1* y presente en la HH *Tipo 4* o en la sobrecarga de hierro secundaria[46].

La biopsia de hígado proporciona una evaluación directa de la HIC y también puede ser utilizado en la estadificación de la fibrosis y descartar enfermedades hepáticas concurrentes. Sin embargo, presenta potenciales complicaciones como el sangrado y la perforación intestinal, por lo que se limita a casos especiales. Con el uso de un programa específico para cuantificar el hierro, una resonancia magnética puede *estimar* HIC e incluso distinguir entre HH primaria y sobrecarga de hierro secundaria como mencionamos anteriormente[46].

Consejo genético

La HH *Tipo 1* constituye el modelo clásico de enfermedad genética hereditaria. La evaluación y prevención en familiares de pacientes con HH estaría justificada por varias razones: su confirmación diagnóstica es mínimamente invasiva y su tratamiento es accesible y eficaz[1,34].

En las variantes recesivas de HH (*tipos 1, 2* y *3*), los heterocigotas simples tienen riesgo muy bajo de desarrollar la enfermedad, pero sí de transmisión a su descendencia, mientras que los subtipos dominantes (HH *tipo 4*) presentan riesgo de desarrollo y transmisión. Los hermanos y descendientes son objeto de estudio luego de la confirmación diagnóstica de HH. Para la descendencia, el estudio genético suele diferirse hasta alcanzar la edad adulta pero en la práctica clínica, se realiza monitoreo frecuente de los parámetros bioquímicos (%ST, ferritina, etc.)[1].

Tratamiento

En homocigotas con ferritina sérica dentro de los límites normales al momento del diagnóstico se sugiere llevar a cabo un control evolutivo seriado de hepatograma y ferritina sérica. El tratamiento debe iniciarse en homocigotas C282Y con un valor elevado de ferritina sérica, definido como >300 ng/mL en hombres y mujeres postmenopáusicas y >200 ng/mL en mujeres premenopáusicas, junto con un %ST >45%[47].

Se sugiere iniciar tratamiento en esta población incluso con valores de ferritina sérica <1000 ng/mL, ya que un porcentaje considerado de ellos (entre el 13% y el 35% de los hombres y entre el 16% y el 22% de las mujeres) presentarán en niveles mayores de ferritina sérica y desarrollarán algún tipo de daño de órgano de no recibir tratamiento oportuno[47].

Para heterocigotas compuestos (C282Y/H63D), el riesgo de desarrollar sobrecarga clínicamente relevante es baja con respecto al homocigota C282Y. Cabe recordar que la lesión hepática puede desarrollarse entre heterocigotas con factores de riesgo, tales como hígado graso no alcohólico, diabetes, consumo excesivo de alcohol, coinfección con VHC. Por lo tanto, estos factores de riesgo deben controlarse y/o tratarse al momento de considerar la reducción de la sobrecarga de hierro. El mismo escenario se presenta en los homocigotas H63D, también asociado a sobrecargas

de hierro sintomáticas en casos puntuales, pero también en contexto de otras comorbilidades[25].

La mejoría clínica en términos de calidad de vida, reversión de signos, síntomas, parámetros bioquímicos y prevención de lesión orgánica justifica el tratamiento en estos pacientes. En relación a la lesión orgánica instaurada, se han evidenciado regresiones y respuestas favorables sobre lesiones fibróticas hepáticas y cardiacas leves o moderadas, reversión de la disfunción cardíaca y regresión en pigmentación cutánea. Las lesiones endócrinas como diabetes o hipogonadismo hipogonadotrópico presentan escasa o nula mejoría clínica una vez instauradas. Tampoco es posible revertir las lesiones articulares establecidas[28,47].

La flebotomía continúa siendo la primera herramienta elegida para del tratamiento de la HH *tipo 1*. La utilización de herramientas adicionales suele guardar interés terapéutico en casos más graves o en variantes con mayor carga sintomática a lo largo de la evolución de la enfermedad, particularmente en aquellos pacientes que requerirán tratamiento crónico[19,47].

Herramientas terapéuticas

Flebotomías

Desde 1950, la flebotomía ha sido el tratamiento estándar para pacientes con HH[48]. La extracción repetida de sangre entera produce estimulación de la eritropoyesis por depleción. Moviliza el hierro almacenado en los órganos y de esta manera elimina el hierro en exceso. Si es tolerada adecuadamente, se procede a la extracción promedio de 450-500 ml de sangre entera (7 ml/kg), que contienen 200-250 mg de hierro, hasta alcanzar el objetivo terapéutico deseado de ferritina sérica[19,47]. Se deben evaluar los niveles de hemoglobina, debiéndose ajustar el esquema de flebotomías si los niveles son <11 g/dL[1].

Aunque la ferritina sérica presenta un descenso teórico en promedio de 30 ng/ml por flebotomía, el número total de procedimientos necesario es muy variable y depende principalmente del hierro de reserva y puede variar de meses a años. Durante la fase de mantenimiento, la frecuencia de flebotomías se reduce a 2-6/año[19,47].

Los efectos adversos de la flebotomía ocurren entre el 30 al 50% de los casos e incluyen flebitis, malestar, lipotimia y/o desmayos, fatiga y anemia. Se puede optar por realizar reposición de volumen (oral o endovenoso) o aumentar del intervalo entre tratamientos, a fin de optimizar los efectos adversos que se presentaran[19].

Eritroaféresis terapéutica

Una alternativa para el tratamiento de la HH es la eritroaféresis terapéutica (ET), un procedimiento realizado por un separador celular que extrae selectivamente glóbulos rojos y devuelve a circulación -con o sin compensación volémica- el resto de los componentes sanguíneos. Es posible eliminar hasta 1000 ml de volumen globular por procedimiento, en comparación con los 200-250 ml de volumen globular por flebotomía, con posibilidad de restitución del volumen extraído por solución salina, albúmina u otras soluciones coloides[19].

La ET permite una reducción más eficaz y segura del volumen globular con respecto a la flebotomía con una reducción significativa en el número de procedimientos de tratamiento (entre 50% y 70%) requerido en la fase de descenso, así como en el mantenimiento (al menos 43%)[19].

Se recomienda una frecuencia de procedimientos de uno cada 2-3 semanas, dependiendo de la recuperación de la hemoglobina. El hematocrito mínimo posterior al procedimiento debe ser mayor o igual a 30%, para garantizar la correcta oxigenación tisular. En pacientes sin comorbilidades y donde el volumen globular extraído no supere los 500 ml, no es necesaria la reposición de volumen. Para la eliminación de mayores volúmenes, se recomienda que al menos un 30% del volumen extraído sea sustituido. En pacientes con enfermedad cardíaca, correspondería un reemplazo del 50-100%. La frecuencia de procedimientos se reduce en la fase de mantenimiento, y varía entre 1 y 3 procedimientos por año[19,49].

Los efectos adversos de la ET son poco frecuentes, las reacciones al citrato utilizado como anticoagulante (calambres musculares, parestesias, náuseas) varían entre 0,38-7,8% debido al escaso volumen infundido en corto tiempo del procedimiento que oscila entre 15 y 45 minutos. Otros efectos adversos descritos son mareos, lipotimia, problemas con el acceso venoso[49].

La ET está especialmente indicada en pacientes con enfermedades cardíacas que no toleran variaciones de volemia, edad avanzada, pacientes con anemia, intolerancia o falta de respuesta a sangrías terapéuticas, pacientes con enfermedad hepática avanzada, hipoalbuminemia y/o trombocitopenia[19,45,49].

Quelantes

El tratamiento con quelantes suele estar especialmente recomendado para las sobrecargas secundarias de hierro. Se suelen utilizar en HH cuando se

han agotado los otros tratamientos anteriormente mencionados por intolerancia a los mismos o falta de disponibilidad[28,47]. Los eventos adversos como diarrea, náuseas, dolor abdominal, hepato y nefrotoxicidad, fatiga y artralgia ocurren con una frecuencia superior al 10%. Otros efectos adversos menos frecuentes incluyen neurotoxicidad, neutropenia y agranulocitosis[50].

Evaluación de la respuesta terapéutica

Niveles séricos de ferritina menores de 50 ng/ml corresponden a la meta terapéutica durante la fase de descenso, para luego continuar con una fase de mantenimiento con niveles que deberían oscilar entre 50-100 ng/ml. La frecuencia sugerida para los controles bioquímicos es trimestral para la fase de descenso y semestral o anual para el mantenimiento. El %ST no constituye un marcador fidedigno de agotamiento de reservas de hierro, ya que presenta una latencia de reducción y es posible que no disminuya hasta alcanzar valores cercanos a la ferropenia, por lo que resulta útil evaluar los niveles de ferritina para determinar el objetivo terapéutico[1,19,28,47].

No hay consenso establecido acerca del monitoreo por imágenes o biopsia anatomopatológica para corroborar la respuesta a la sobrecarga de hierro. Suele estar recomendado en pacientes con dificultades para realizar un tratamiento efectivo de reducción (varias líneas de tratamiento, interrupciones en tratamiento, uso de quelantes) y en pacientes donde se haya evidenciado lesión de órgano blanco -además de la sobrecarga de hierro- para el control de respuesta al tratamiento[19,51].

Conclusiones

El hierro es un componente vital para los seres humanos. El fenotipo *ahorrador de hierro* podría haber evolucionado en los seres humanos para acumular reservas en aquellos casos de escaso aporte del mismo, situación particularmente ventajosa para la supervivencia a largos períodos de hambruna. En la actualidad, debido a los hábitos alimentarios y estilos de vida contemporáneos, esta predisposición genética a la acumulación resulta perjudicial[52].

La HH se ha considerado en sus inicios como un hallazgo de poca relevancia en las autopsias, mayoritariamente atribuido al consumo de alcohol. Más de un siglo después, es reconocida como un trastorno hereditario asociado a una de las mutaciones más comunes en caucásicos. Se han logrado importantes avances en la comprensión de esta entidad, pero seguramente hay mucho por dilucidar, particularmente en el ámbito de los genes involucrados en el metabolismo del hierro. Será importante identificar los factores que afectan la penetrancia de esta patología hereditaria para comprender los mecanismos de expresión de cada variante y su relación con factores coadyuvantes en el individuo, así como aquéllos ambientales o de estilo de vida [28].

El tratamiento temprano es una herramienta valiosa para la prevención y/o el retraso en el desarrollo de las complicaciones de la enfermedad, sobretodo en individuos con historia familiar de HH. El objetivo deberá estar enfocado en una mejora en la calidad y expectativa de vida del paciente[1].

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

Bibliografía

1. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC et al. Hemochromatosis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18016.
2. v. Recklinghausen FD. Uber hamochromatose. Tagebl Versamml Natur Arzte Heidelberg. 1889;62:324.
3. Feder JN, Gnirke A, Thomas W et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet. 1996;13(4):399-408.
4. Anderson GJ, Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. Am J Clin Nutr. 2017;106:1559S-1566S.
5. Scotet V, Saliou P, Uguen M et al. Do pregnancies reduce iron overload in HFE hemochromatosis women? Results from an observational prospective study. BMC Pregnancy and Childbirth. 2018;18(1), 53.
6. Donovan A, Lima CA, Pinkus JL et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. Cell Metab. 2005;1:191-200.
7. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. New England Journal of Medicine. 2005;352(17):1741-1744.
8. Gelvan D, Fibach E, Meyron-Holtz EG et al. Ferritin uptake by human erythroid precursors is a regulated iron uptake pathway. Blood. 1996;88:3200-7.
9. Anderson GJ, Frazer DM. Hepatic iron metabolism. Semin Liver Dis. 2005;25:420-32.
10. Tandara L, Salamunic I. Iron metabolism: Current facts and future directions. Biochemia Medica. 2012;22(3):311-328.
11. Loreal OI, Gosriwatana I, Guyader D et al. Determination of non-transferrin-bound iron in genetic hemochromatosis using a new HPLC-based method. J.. Hepatol. 2000;32:727-733.
12. Le Lan C, Loréal OI, Cohenet T al. Redox active plasma iron in C282Y/C282Y hemochromatosis. Blood. 2005;105:4527-4531.
13. Volani C, Doerrier C, Demetzet E al. Dietary iron loading negatively affects liver mitochondrial function. Metallomics. 2017;9:1634-1644.

14. Liuzzi JP, Aydemir F, Nam H et al. Zip14 (Slc39a14) mediates non-transferrin-bound iron uptake into cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103:13612-13617.

15. Oudit GY Sun H, Trivieri MG et al. L-type Ca2+ channels provide a major pathway for iron entry into cardiomyocytes in iron-overload cardiomyopathy. Nat Med. 2003;9:1187-1194-

16. Park CH, Valore EV, Waring AJ et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. J Biol Chem. 2001;276(11):7806-10.

17. Liu J, Su, B, Yin H et Al. Hepcidin. Medicine, 2006;95(14):e3150

18. Daher R, Manceau H, Karim Z. Iron metabolism and the role of the iron regulating hormone hepcidin in health and disease. Presse Med 2017; 46(12 Pt 2):e272-8.

19. Rombout-Sestrienkova E, van Kraaij MG, Koek GH. How we manage patients with hereditary haemochromatosis. Br J Haematol. 2016;175(5):759-70

20. Wu X, Wang Y, Wu Q et al. HFE interacts with the BMP type I receptor ALK3 to regulate hepcidin expression. Blood. 2014;124(8):1335-1343

21. Devan S, Kowdley V, Appropriate Clinical Genetic Testing of Hemochromatosis Type 2-4, Including Ferroportin Disease. The Application of Clinical Genetics. 2021;14:353-361

22. Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. Lancet. 2016;388(10045):706-16.

23. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC et al. Hemochromatosis and iron overload screening in a racially diverse population. N Engl J Med. 2005;352(17):1769-78.

24. Girouard J, Giguere Y, Delage R et al. Prevalence of HFE gene C282Y and H63D mutations in a French-Canadian population of neonates and in referred patients. Hum Mol Genet. 2002;11(2):185-9.

25. Gochee PA, Powell LW, Cullen DJ et al. A population-based study of the biochemical and clinical expression of the H63D hemochromatosis mutation. Gastroenterology. 2002 Mar;122(3):646-51.

26. Asberg A, Thorstensen K, Hveem K et al. Hereditary hemochromatosis: The clinical significance of the S65C mutation. Genet Test. 2002;6(1):59-62.

27. Donovan A, Brownlie A, Zhou Y et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. Nature. 2000;403(6771):776-81

28. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. Gastroenterology. 2010;139(2):393-408.

29. Aguilar-Martínez P, Bismuth M, Blanc F et al. The Southern French registry of genetic hemochromatosis: A tool for determining clinical prevalence of the disorder and genotype penetrance. Haematologica. 2010;95(4):551-6.

30. McLaren CE. Barton JC, Adams PC et al. Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) study design for an evaluation of 100,000 primary care-based adults. Am J Med Sci, 2003;325:53-62.

31. Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. Hum. Genome Epidemiol. Am J Epidemiol. 2001;154:193-206.

32. Wallace DF, Subramaniam VN. The global prevalence of HFE and non-HFE hemochromatosis estimated from analysis of next-generation sequencing data. Genet Med. 2016;18:618-626.

33. Radford-Smith DE, Powell EE, Powell LW. Haemochromatosis: A clinical update for the practising physician. Intern Med J. 2018;48(5):509-16.

34. Powell LW, Dixon JL, Ramm GA et al. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. Arch Intern Med. 2006;166(3):294-301

35. Pietrangelo A. Non-HFE hemochromatosis. Hepatology. 2004;39(1):21-9.

36. Niederau C, Fischer R, Purschel A et al. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. Gastroenterology. 1996;110(4):1107-19.

37. Grosse SD, Gurrin LC, Bertalli NA et al. Clinical penetrance in hereditary hemochromatosis: Estimates of the cumulative incidence of severe liver disease among HFE C282Y homozygotes. Genet Med. 2018;20(4):383-9.

38. Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C et al. Cardiac involvement in hemochromatosis. Cardiol Rev. 2014;22(2):56-68

39. Demant AW, Schmiedel A, Bu.ttner R et al. Heart failure and malignant ventricular tachyarrhythmias due to hereditary hemochromatosis with iron overload cardiomyopathy. Clin Res Cardiol. 2007;96(12):900-3.

40. Pelusi C, Gasparini DI, Bianchi N et al. Endocrine dysfunction in hereditary hemochromatosis. J Endocrinol Invest. 2016;39(8):837-47.

41. Hazin R, Abu-Rajab Tamimi TI, Abuzetun JY et al. Recognizing and treating cutaneous signs of liver disease. Cleveland Clinic J Med. 2009;76(10):599-606.

42. Frenzen K, Schafer C, Keysser G. Erosive and inflammatory joint changes in hereditary hemochromatosis arthropathy detected by low-field magnetic resonance imaging. Rheumatol Int. 2013;33(8):2061-7.

43. Feder JN, Gnirke A, Thomas W et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet. 1996; 13(4):399-408.

44. Brunt EM. Pathology of hepatic iron overload. Semin Liver Dis. 2005;25(4):392-401.

45. Kowdley KV, Trainer TD, Saltzman JR et al. Utility of hepatic iron index in American patients with hereditary hemochromatosis: A multicenter study. Gastroenterology. 1997;113(4):1270-7.

46. Westphalen AC, Qayyum A, Yeh BM et al. Liver fat: Effect of hepatic iron deposition on evaluation with opposed-phase MR imaging. Radiology. 2007;242(2):450-5.

47. Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary hemochromatosis. Am J Gastroenterol. 2019;114:1202-18.

48. Davis WD Jr, Arrowsmith WR. The effect of repeated bleeding in hemochromatosis. J Lab Clin Med. 1950;36:814-815.

49. Rombout-Sestrienkova E, Nieman FH, Essers BA et Al. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis: results from a randomised trial. Transfusion. 2012;52:470-477.

50. Phatak P, Brissot P, Wurster M et al. A phase 1/2, dose-escalation trial of deferasirox for the treatment of iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis. Hepatology. 2010;52:1671-1779.

51. Paisant A, d'Assignies G, Bannier E et al. MRI for the measurement of liver iron content, and for the diagnosis and follow-up of iron overload disorders. Presse Med. 2017;46:e279-87.

52. Pietrangelo A. Pathogens, metabolic adaptation, and human diseases an iron-thrifty genetic model. Gastroenterology. 2015;149:834-838.

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.

Manejo de sobrecarga de hierro.

Management of iron overload.

Rabinovich, Oscar

Hospital Británico de Buenos Aires

oscarrabinovich@yahoo.com.ar; orabinovich@hbritanico.com.ar

TRASTORNO EN EL METABOLISMO DEL HIERRO

¿Cuándo iniciar un tratamiento y cuál es el objetivo?

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 270-273
Octubre 2021

Palabras claves: anemia
transfusión glóbulos rojos,
sobrecarga de hierro.

Keywords: anemia,
red blood cell transfusion,
iron overload.

El 95 % del hierro corporal es utilizado para la producción eritrocitaria, con lo cual toda conducta terapéutica crónica en que deba ser necesaria la transfusión de glóbulos rojos (TGR) va a conllevar a un aumento del hierro corporal. El mismo no puede ser eliminado fisiológicamente y es excluyente para la hematopoyesis eritrocitaria[1].

Es sumamente importante tener un registro fidedigno de los concentrados eritrocitarios transfundidos para poder tener un conocimiento acabado del aporte férrico con cada acto transfusional, ya que con cada unidad transfundida uno aporta entre 200 a 250 mg de hierro[2].

La patología paradigmática es la talasemia mayor, en donde la estrategia terapéutica es el régimen hipertransfusional con el objeto de mantener concentraciones de hemoglobina cercanas a 9 g/dL. Esta administración no permite al paciente activar su mecanismo hemopoyético, ya que mantiene en forma exógena concentraciones de hemoglobina suficientemente aceptables, llevándolo a una hipoplasia medular eritroide de moderada a severa[3-5].

Pero, por otro lado, hay otras patologías con alto requerimiento transfusional como los síndromes mielodisplásicos(SMD)[6,7] e inclusive en leucemias agudas (fundamentalmente mieloblásticas) en donde se debe estar sumamente atento a su historial transfusional.

En la actualidad, la gran mayoría de los Servicios de Medicina Transfusional cuentan con soporte informático y es allí donde debemos cuantificar la cantidad de TGR. Con la administración de 20 unidades la concentración de ferritina sérica es cercana a 1000 ng/dl[8,9].

La cantidad corporal total de hierro es de 3 a 4 gr, pudiendo aumentar en diez veces en casos de hemocromatosis primaria.

En condiciones fisiológicas la saturación de transferrina oscila entre 20 y 40%. Con el aporte de hierro extra aportado por las TGR se produce un aumento gradual de la transferrina y aumenta el hierro libre en plasma: NTBI *(non transferrin bound iron)*.

Este hierro libre en plasma (NTBI) es el que se depositará en órganos blanco, siendo los más frecuente hígado, páncreas, corazón, glándula pituitaria. Sin embrago también se han observado depósito de hierro en articulaciones, entre otras localizaciones.
Existen varias publicaciones en donde se observa la diferencia marcada de sobrevida en pacientes con síndromes mielodisplásicos según requerimiento transfusional anual entre los que son no dependiente de TGR y aquéllos con dependencia transfusional con una p significativa (.0001).
Malcovati y col[6] fueron más específicos y tomaron el requerimiento mensual desde los no dependientes hasta aquéllos que necesitaban hasta 4 TGR, con una p similar.
En SMD existen diferentes variables para pronosticar morbimortalidad asociada a la sobrecarga de hierro, encontrando entre otras la clasificación WHO basado en un sistema de puntuación pronóstico en donde entrecruzan el grado de mielodisplasia, requerimiento transfusional y anomalías citogenéticas
El modelo del MD Anderson es más simplificado en donde hacen hincapié como factores de mal pronóstico el recuento plaquetario menor a 300000/mm^3 y alteraciones del cromosoma 7 o complejos cromosómicos anormales igual o mayor a 3.

Métodos diagnósticos

Existen diferentes técnicas diagnósticas que permiten medir en forma directa e indirecta el exceso de hierro corporal, pudiendo evaluar el grado de lesión y/o daño tisular en órganos blanco.
El dosaje de ferritina sérica (FS) es la forma indirecta, debiendo hacer hincapié en que la misma es reactante de fase aguda, con lo cual deben realizarse dosajes seriados con intervalos de 1 a 2 meses. A pesar de su fácil accesibilidad, no tiene correlación directa en el 100% de los casos con la concentración intrahepática del hierro (LIC).
El patrón oro para la valoración de compromiso hepático es la biopsia hepática. Es un método invasivo, dando certeza para la determinación del LIC (valor patológico mayor de 2 gr de hierro/gr tejido seco).
Sin embargo, la resonancia magnética nuclear (RMN)[10] con la utilización del programa informático específico es tan fidedigno en lo que respecta a la concentración en micromoles de gr de hierro/gr de tejido seco (R2*). Al poder cuantificarlo y demostrado el grado de severidad, es una excelente herramienta diagnóstica para evaluar evolución[11-13].
Por igual metodología se puede determinar la sobrecarga cardiaca, RMN(14,15) T2*, existiendo una correlación directa a su grado de afectación por la disminución progresiva de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo(FEVI) y disminución del relajamiento ventricular[16] primero con falla diastólica y luego sistólica: hasta 20 milisegundos es normal, menor de 10 leve, entre 8 a 10 moderado, de 8 a 6 severo y menor de 6 severísimo[17]. Cuando es superior a 10 a 20 milisegundos es infrecuente la falla cardíaca, que aumenta con el acortamiento llegando a ser cercano al 50% cuando es menor a 6 milisegundos[18].
A diferencia de la discrepancia ya mencionada entre FS y RMN hepática, en el caso de RMN T2* existe una concordancia entre ambos valores, sabiendo que el compromiso cardíaco se produce generalmente posterior al hepático, con lo cual si la sobrecarga hepática es leve o moderada difícilmente haya afectación cardíaca. Se establece que el riesgo de daño cardiaco (T2*) aparece en aquellos pacientes que reciben como mínimo 75 a 100 TGR y que no han sido quelados.
El método directo por excelencia es el dosaje del hierro libre no unido a la transferrina (NTBI/LPI) pero que actualmente no está disponible en el país.
Es el responsable del daño intraparenquimatoso de las membranas lisosomales y muerte celular. Su aumento no controlado produce disfunción celular orgánica secundaria en órganos blanco (insuficiencia hepática, cardíaca, diabetes mellitus).

Estrategias terapéuticas

No debemos olvidarnos el régimen higiénico dietético e interconsultar al Servicio de Nutrición para que instruya al paciente en una dieta pobre en hierro.
En aquellos pacientes con un sistema hemopoyético suficiente y reiterando el concepto de que la utilización del hierro en más del 90% es para formación eritrocitaria, no dudamos que la conducta terapéutica se basa en la flebotomía seriada[19-22].
Estudios han demostrado que concentraciones mayores a 325 ug/dl aumentan la capacidad oncogénica. Sin embargo se plantea como óptimo lograr valores constantes de ferritina cercanos a 50 ug/dl.
En aquellos servicios de medicina transfusional que cuentan con la posibilidad de realizar féresis, es una excelente propuesta terapéutica el uso de la

eritroaféresis[23], ya que se le puede administrar previamente al paciente eritropoyetina recombinante (EPO) 20000 UI bisemanal durante 2 a 3 semanas más el aporte de ácido fólico mg/día, con lo cual se logra el aumento de la masa globular (eritrocitaria) y por lo tanto mayor movilización de ferritina depositada. Habitualmente tomamos el valor hematimétrico obtenido luego de la movilización con EPO + folatos e ingresamos el valor deseado, siendo variable para cada paciente.

Sin embargo, en la otra inmensa mayoría de pacientes en la cual existe alteración en la producción eritroide, nos vemos obligados a utilizar tratamientos quelantes. Desde hace más de 60 años se ha ido en busca de aquel quelante que tenga una vida media larga, con mínimos efectos colaterales. En 2005 la FDA, la EMEA y Swissmedic han aprobado el deferasirox (ICL 670) hasta en menores de 2 años para los casos de hemosiderosis transfusional; es decir para el tratamiento en primera línea de la sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones eritrocitarias.

En los casos de sobrecarga severísima se puede realizar la administración de 2 quelantes para optimizar su rendimiento.

En esta población incluso se puede internar al paciente para la administración de deferoxamina, la cual tiene la vida media más corta (de apenas pocos minutos), pero en goteo continuo de 24 hs, logrando excelentes respuestas.

Está demostrado que este mecanismo de administración es muy útil en pacientes candidatos a trasplante de médula ósea (TMO) y la quelación concomitante durante su acondicionamiento obtuvo beneficios postrasplante marcados, demostrado por el acortamiento de recuperación de neutrófilos y aparición más precoz de plaquetas. Varios centros continúan con la conducta quelante entre los días +30 y/o +45 post TMO, siendo más frecuentes en este período el uso de deferasirox.

Guías internacionales

Existen diferentes guías internacionales (japonesas, canadienses, italianas, varias americanas, españolas, etc.) en donde existen puntos discrepantes que hacen difícil seguir a una de ellas.

Por tal motivo, hemos decidido, con la aprobación de la Sociedad Argentina de Hematología[24], tratar de unificar criterios en los cuales surgían diferencias significativas:

1- Cuándo un paciente debe ser transfundido: en este caso no nos manejamos por un valor hematimétrico sino por la repercusión clínica y en aquellos casos específicos (embarazadas no dejamos que el valor de Hb sea menor a 8 g/dL y en pacientes añosos con o sin comorbilidades se ajusta según el caso clínico). Todos los hemocomponentes deben ser leucodepletados y, en aquellos pacientes a ingresar en protocolo de TMO, deben ser irradiados.

2- Inicio del tratamiento quelante: lo antes posible para no esperar cifras de ferritina sérica que sean de difícil manejo, para ello le damos importancia a la frecuencia del requerimiento: 2 o más TGR por mes o que hayan recibido más de 20 TGR.

3- Diana de ferritina sérica: al ser reactante de fase aguda debemos tener dosajes elevados mayor a mil con intervalos de 1-2 meses. Al mantener una Hb elevada, se evita el daño cardíaco por anemia crónica, evitando la eritropoyesis ineficaz (es el ejemplo típico de talasemia mayor).

4- Suspensión del tratamiento quelante: se encuentre en revisión. Lo planteado oportunamente era según la cifra de FS:
   a- si el paciente con requerimiento transfusional logra cifras menores a 500 ng/ml se puede suspender el tratamiento quelante bajo estricto control:
   b- si alcanza dosis entre 500 y 1000 ng/ml reiniciar a menor dosis de la indicada previamente.
   c- si supera los 1000 ng/ml reinicia a dosis plena. Actualmente se propone cifras menores a 325 ng/ml para disminuir oncogénesis, siendo el ideal mantener valores constantes menores a 50 ng/ml.

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

Bibliografía

1. Britton L et al. Iron and non alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2016;22:8122-26.
2. Bozzini C et al. Prevalence of body iron excess in the metabolic syndrome. Diabetes Care. 2005;28:2061-3
3. Prus E et al. Effect of iron chelators on labile iron and oxidative status of thalassaemic erytroid cells. Acta Hematologica. 2010;123:14-20.
4. Fibach E el al. The role of antioxidants and iron chelators in the treatment of oxidative stress in thalassemia Cooley`s Anemia: Nonth Symposium. Ann NY Acad Sci. 2010;1202:10-6.
5. Rund D et al. pathophysiology of alpha and beta-thalassemia: trhepapeutic implications. Semin Hematol. 2001;38:343-9.
6. Malcovati et al. Survival patients with SMD and transfusión rerequirement. Hematologica. 2006; 91:1588-91.
7. Wickramasinghe S et al. Advances in the understanding of the congenital dyserythropoietic anaemias. Br J Haematol. 2005;131:431-46.
8. Adams P et al. A diagnostic approach to hyperferritinemia with a non elevated transferrin saturation. J Hepatol. 2011;55:453.
9. Tanno T et al. Highs levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. N Bat Med. 2007;13:1096-101.
10. Gandon Y. Non invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. Lancet. 2004;363:357-62.
11. Garbowski M el al. Calibration of improved T2* method for the estimation of liver iron concentration in transfusional iron overload. Blood. 2009;114: 791.
12. Le Lan C et al. Sex and acquired cofactors determine phenotypes of ferroportin disease. Gastroenterology. 2011;140: 1199-1207.
13. Hansen M et al. Iron: The hardplayers in diabetes patophisiology. Acta Physiool (Oxf). 2014; 210: 717-32.
14. Anderson L et al. T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. Eur Heart J. 2001; 22:2071-9.
15. Westwood M et al. Intercentre reproducibility of magnetic resonance T2* measurements of myocardial iron in thalassemia. Int J Cardiovasc Imaging. 2005;2005:531-8.
16. Westwood M et al. Least ventricular diastolic function compared with T2* cardiovascular resonance magnetic for early detection of myocardial iron overload in thalassemia mayor. J Magn Res Med. 2008;22:229-33.
17. Gatehouse P. Myocardial T2* measurements in iron overload thalassemia: an in vivo study to investigate optimal methods of quantification. Magn Reson Med. 2008;60:1082-9.
18. Kirk P et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complication in thalassemia mayor. Circulation. 2009;120: 1961 - U23.
19. Houschyar K et al. Effects of phlebotomy-induced reduction of body iron stores on metabolic syndrome: results from a randomized clinical trial. BMC Med. 2012; 10:54.
20. Valenti L et al. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia evidence from a case-control study. Am J Gastroenterol. 2007; 102:1251-8.
21. Beaton M et al. Phase II clinical trial of phlebotomy for nonalcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37: 720-9.
22. Adams L et al. The impact of phlebotomy in nonalcoholic fatty liver disease: A prospective, randomized, controlled trail. Hepatology. 2015;61:1555-64.
23. Rabinovich O et al. Eritroaféresis (EAF) como conducta terapéutica en Hemocromatosis Hereditaria XXV Congreso Argentino de Hematología. 2021: e poster 111.
24. Drelichman G et al. Guías Prácticas para Diagnóstico y Tratamiento de Sobrecarga de Hierro en Talasemia Mayor, Anemias Relacionadas y Síndrome Mielodisplásicos. Soc. Argentina de Hematología. 2010.

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.

Controversias de linfomas B de alto grado

High-grade B cell lymphomas controversies

Arriola, Juan [1]; Fiad, Lorena[2]; Guanchiale, Luciana[3]; Marquez, Marisa[1]; Vijnovich Baron, Anahí [4]; Warley, Fernando[5]

[1] Hospital de Oncología María Curie.
[2] Hospital Italiano La Plata.
[3] Hospital Privado Universitario de Córdoba.
[4] Centro de Patología y Citología (CEPACIT).
[5] Hospital Italiano de Buenos Aires.

luciana.guanchiale@hospitalprivado.com.ar

CONTROVERSIAS EN LINFOMAS B DE ALTO GRADO

Subcomisión de Linfomas

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 274-291
Octubre 2021

Palabras claves: linfoma de alto grado,
VIH,
compromiso SNC.

Keywords: high-grade lymphoma,
HIV,
CNS commitment.

Introducción

El linfoma de células B de alto grado es una entidad biológica distinta asociada con una enfermedad clínicamente agresiva, altas tasas de afectación del sistema nervioso central y resultados inferiores al tratamiento. Se reconocen dos tipos: con reordenamiento de MYC y BCL 2 y/o BCL 6 (también llamado linfoma difuso de células B grandes doble *hit* o triple *hit*) y Linfoma de células B de alto grado NOS, el cual es heterogéneo y no presenta dichos reordenamientos.

En la presentación abordaremos algunos aspectos controvertidos en cuanto a las definiciones, diagnóstico, estudios de estadificación y estrategias terapéuticas de aquellos pacientes que se presentan con un linfoma B de alto grado, en este caso asociado a la infección por VIH. Para el desarrollo del tema se describe un caso clínico.

Caso clínico

Paciente mujer de 47 años con compromiso de órbita, por tumor del vértice de ojo. Como antecedentes: obesidad, hipertensión arterial sin controles ni tratamiento, infecciones urinarias a repetición. Caracterizaba el cuadro un síndrome de impregnación con sudoración, pérdida de peso y astenia que evolucionó en semanas. Al examen físico tumoración que ocupa toda la cavidad orbitaria y que comprime el globo ocular izquierdo con pérdida total de la visión, aumento de tensión en axilas, sin visceromegalias. Laboratorio con hematocrito de 31%, glóbulos blancos 15.500 L/mm³ (N 76%), plaquetas 281000 /mm³, urea 185 mg/dL, ácido úrico 12,8 mg/dL, calcio 9,4 mg/L, creatinina 2 mg/dL, LDH 1919 UI/L (límite normal: 250), B2 microglobulina 18,5 mg/dL (límite normal: 2,2) FAL UI/L 1147. Ingresa a terapia intensiva por el mal estado general y síndrome de lisis tumoral espontáneo. Frotis de sangre periférica con células grandes de aspecto monocitoide de 20 % en sangre periférica. Citometría de flujo sin clonalidad B.

La biopsia del ojo confirma el diagnóstico de Linfo-

ma B de alto grado, doble expresor, CD20 +, BCL 2 +, BCL 6 +, CD 10 -, MYC +, Mum1 +, Ki 67 del 95%. FISH para traslocaciones de *Myc, BCL 2* y *BCL* 6 pendientes. Biopsia de médula ósea (MO) sin infiltración. Los estudios de imágenes muestran en la tomografía computada una formación sólida a nivel orbitario izquierdo que desplaza el globo ocular hacia afuera, y compromete los músculos de la órbita y el nervio óptico. Adenopatías axilares bilaterales a predominio derecho, formaciones sólidas lobuladas en ambas glándulas suprarrenales que miden 91 x 79 mm y 104 x 69 mm, adenomegalias retroperitoneales, iliaca primitiva izquierda, y ambas regiones inguinales. Punción lumbar con LCR negativo por citometría de flujo. Ecocardiograma normal.

Estadificación final: linfoma B de alto grado, doble expresor. Estadio IV, IPI 4 (Alto), con compromiso del sistema nervioso central (SNC).

Inicia prefase con 500 mg de Ciclofosfamida + pulsos de Dexametasona 24 mg por 4 días, con mejoría de la función renal, estabilización del cuadro de lisis , y leve disminución de tensión en la región ocular. Se recibe resultado positivo para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), paciente negaba antecedente, pero se confirma por SISA diagnóstico de infección desde 2012 sin tratamiento. Se asume el caso como VIH/SIDA (carga viral de 253.993 copias/ml; recuento de CD450 /mm³). Luego de ser evaluada por infectología inicia Lamivudina 330 mg + Tenofovir 300 + Dolutegravir 50 mg. Completados los pulsos de corticoides realiza fase B de HyperCVAD con Metotrexate (MTX) mayor a 3 gr + Citarabina 2 gr cada 12 hs x 2 días (adaptado).

Evoluciona con reducción franca de la tumoración ocular en día +8 de quimioterapia. En tomografía de control presenta reducción significativa de todas las lesiones del linfoma. Actualmente continúa con esquema R Hyper CVAD.

Realiza la tomografía por emisión de positrones (PET) posterior a la fase B de Hyper CVAD, siendo positivo en tumoración orbitaria, masas suprarrenales y tejido celular subcutáneo del glúteo. RMN de cerebro y órbitas: donde se describen signos de retracción cortical difusa y presencia de lesión expansiva con señal intermedia en la órbita izquierda, que afecta a la grasa intraconal y al nervio óptico y con afectación de los músculos extrínsecos oculares. A los 28 días recibe fase A de HyperCVAD con buena tolerancia y manteniendo la respuesta clínica obtenida. Recibe profilaxis primaria con G-CSF. Intercurre con neutropenia febril.

Linfomas de alto grado. Anatomía patológica

La designación de "Linfoma de Alto grado" tradicionalmente se utilizó como un término para designar linfomas B morfológicamente agresivos, con muchas mitosis, imagen en "cielo estrellado" y alto índice proliferativo[1]. Actualmente "Linfoma de Alto grado" se define como un grupo de linfomas que por razones biológicas y clínicas no deben ser clasificados como Linfomas Difusos de células grandes B (LDCGB) o Linfoma de Burkitt [2,3]. Es decir sería una "zona gris" entre ambos tipos de linfomas.

La actualización de la clasificación de 2017 de la OMS, sustituye la categoría "Linfoma de células B inclasificable (LCBI) con características intermedias entre LDCGB y Linfoma de Burkitt", por Linfoma de células B de Alto grado, dejando la denominación LCBI no para una entidad, sino sólo para el aspecto morfológico de algunos Linfomas de Alto grado[3].

Los LDCGB se subdividen en variantes morfológicas, subtipos moleculares y entidades distintivas, sin embargo muchos casos son biológicamente heterogéneos sin criterios claros para su subdivisión, los cuales son clasificados como LDCGB NOS y no pertenecen a una categoría diagnóstica específica. Estos se subdividen en base a la célula de origen en subtipo de células B centro germinales y subtipo de células B activadas (no centro germinal)[4].

Con técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) se reconocen los subgrupos "Centro germinal" y "No Centro germinal" basados en el algoritmo de Hans mediante la utilización de los anticuerpos CD10, BCL 6 e IRF4/MUM-1[5]. La separación por IHQ no demostraba correlacionarse exactamente con las categorías moleculares y no determinaba la decisión terapéutica. Por esta razón en 2008 la subclasificación de los subgrupos NOS era considerada opcional.

La investigación de nuevas estrategias terapéuticas renovó el interés en la categorización de estos dos subtipos mediante IHQ. En la actualización de 2017 se requiere la identificación de estos subtipos por IHQ hasta que la determinación del perfil génico sea incorporada en la rutina diagnóstica[4]. El algoritmo de Hans es el más popular, si bien puede utilizarse otros. Se debe completar con otros marcadores que darán una idea de la agresividad tumoral: BCL 2 cuya expresión varía entre 47-84% y es considerado

positivo en la mayoría de los estudios cuando lo expresan 50% o más de las células tumorales y MIB-1 (nombre del Ki67 en parafina) que determina el índice de proliferación. Usualmente es alto, mayor de 40% y en algunos casos mayor de 90%[4] . Además se debe realizar por IHQ el marcador MYC, el cual también está relacionado a la agresividad. Este es considerado positivo si se expresa en 40% o más de las células tumorales[6].

Hace pocos años aparece el concepto de **"linfomas doble/triple *hit*"** (DH/TH) y se define por la presencia del reordenamiento de los genes *MYC* y *BLC 2* / ~ 30% *BCL 6* mediante métodos citogenéticos y/o FISH. El 4 a 8% de todos los LDCGB son DH/TH. En la nueva edición de la clasificación, los linfomas DH/TH corresponden a uno de los tipos de linfomas de alto grado de células B. Quedan excluidos de linfomas DH/TH: linfomas de células del manto con reordenamiento de *CCD-1* y *MYC*, linfomas foliculares (2%) con reordenamiento de *MYC* y *BCL2* y leucemias linfoblásticas B con *MYC*.

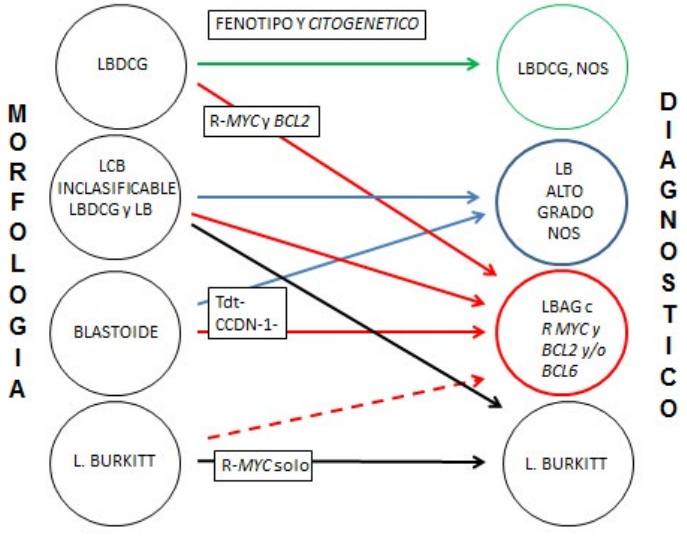
Otro nuevo concepto es el de linfoma "doble expresor". Se define por presentar expresión de MYC y BCL2 detectado por métodos inmunohistoquímicos. Los puntos de corte son los mencionados anteriormente: BCL2 ≥ 50%, MYC ≥ 40%. Los linfomas doble expresores son clínicamente agresivos, aunque menos que los DH/TH, y la mayoría corresponden a células No centro germinales[7-9]. El 80%-90% de los linfomas "DH/TH" son "doble expresores", mientras que < 20% de los "doble expresores" son "DH/TH". El linfoma "doble expresor" no es una entidad ni una categoría independiente[10]. Se calcula que 25% a 35% de los LDCGB son doble expresores.

El aspecto morfológico de los linfomas de alto grado puede ser el de un LDCGB, LCBI, blastoide y aun remedar el de un linfoma de Burkitt (Figura 1). El LCBI presenta una proliferación de células de tamaño mediano con variaciones de forma y tamaño nuclear, usualmente con imagen en cielo estrellado y mitosis abundantes. A diferencia del linfoma de Burkitt se observa expresión intensa de BCL2 y presencia de cariotipos complejos. La morfología blastoide toma ese nombre porque remeda linfoblastos y a la variante blastoide del linfoma del manto. La expresión de ciclina D1 sirve para descartar el diagnóstico de linfoma del manto, mientras que la expresión de TDT se recomienda para diferenciar la morfología blastoide del linfoma/leucemia linfoblástico. Sin embargo, recientemente fueron descritos casos de linfomas B de Alto grado con expresión de TDT, lo cual podría llegar a crear un dilema diagnóstico, pero éstos no expresan otros marcador de inmadurez como CD34 y sí expresan generalmente BCL 6 y cadena liviana de SIg[1,11].

El linfoma de Burkitt característicamente muestra patrón de "cielo estrellado", células de tamaño mediano, núcleos redondeados con dos a cinco nucléolos, es BCL2 negativo y presenta un MIB-1 > 95%. Un caso con estas características, pero con expresión de BCL 2, debe generar la sospecha de tratarse de un linfoma de células B de Alto Grado.

Se reconocen dos tipos de linfomas de células B de Alto Grado.

Figura 1.



Linfomas de células B de alto grado con reordenamientos de MYC y BCL 2 o BCL 6 ("doble/triple hit"): Este es un linfoma agresivo que contiene reordenamiento de *MYC* en el cromosoma 8q24, reordenamiento de *BCL* 2 en el cromosoma 18q21 y/o de *BCL 6* en el cromosoma 3q27. Estos reciben el nombre de DH/TH y deben tener *MYC* y *BCL 2* y/o *BCL 6*. Se debe especificar entonces la morfología: LDCGB, LCBI o blastoide.

Casi el 100% de los linfomas DH con *MYC* y *BCL 2* son Centro Germinales y entre 20% y 50% de los DH con *MYC* y *BCL 6* son No Centro germinales por IHQ[11]. Es importante distinguir un LDCGB con doble expresión de *MYC* y *BCL 2* (que no constituye una categoría diagnóstica), de un Linfoma de Alto grado con *MYC* y *BCL 2* y/o *BCL 6*, el cual además es frecuentemente también doble expresor. Ser "doble expresor", no significa ser "doble hit". Hay cierta controversia en cuanto al valor del porcentaje de positividad de MIB-1 (Ki67), dado que hay casos en este grupo (con morfología de DCGB) que pueden tener solo un 30% de positividad. Algo similar ocurre con la expresión de MYC por IHQ y algunos autores no la consideran confiable para la selección de casos para realizar FISH por las variaciones de expresión, sin embargo se sugiere realizar FISH cuando la expresión de MYC sea mayor del 30% a 40%[3,11].

Linfomas de células B de alto grado, NOS

Es una categoría heterogénea de linfomas agresivos, con ausencia de *MYC* y *BCL2* o *BCL6* (DH/TH), que se define por la morfología e IHQ. La morfología es de LCBI o blastoide. Excluye los LDCGB NOS. La mayoría expresa BCL6, el CD10 es variable y MUM-1 está generalmente ausente. La expresión de MYC y MIB-1 es variable. Los LDCGB con ausencia de reordenamiento de *MYC*, *BCL2* Y *BCL6*, aunque presenten translocación aislada de *MYC*, deben ser clasificados como LDCGB [3].

Existe controversia acerca de en qué pacientes con diagnóstico de LDCGB debería investigarse los mencionados reordenamientos mediante técnicas de FISH. Algunos patólogos sugieren que sean efectuados en todos los LDCGB (lo cual sería muy costoso), mientras que otros sugieren realizarlos mediante una selección de casos en base a la presentación clínica y a aspectos anatomopatológicos[12]. En cuanto a la presentación clínica, se debe considerar en pacientes que se presenten con enfermedad diseminada, con compromiso de SNC o leucémico. La selección en base a la patología tiene en cuenta la morfología de linfoma inclasificable entre LDCGB y Burkitt y los LDCGB con fenotipo principalmente Centro Germinal. En cuanto a la expresión de BCL 2, MYC y MIB-1 por IHQ, existen controversias en la determinación de los porcentajes de marcación, a pesar de ello se ha tomado como punto de corte expresión de BCL 2 ≥ 50%, de MYC ≥ 40% y de Ki67 ≥ 80%[13].

Recientemente con la intención de hallar la expresión de una firma genética de linfomas DH y TH se identificaron genes que corresponden a la firma génica del linfoma DH en los que se observó un peor pronóstico. Curiosamente algunos de estos casos no demostraron reordenamiento de *MYC* y *BCL 2* mediante técnica de FISH[14]. Otro grupo definió una firma genética molecular de alto grado que tampoco se correlacionó en todos los casos con el hallazgo citogenético de doble *hit*[15]. Se necesitaran estudios adicionales para evaluar el valor de la expresión génica vs FISH para identificar estos casos.

Valoración de PET en los linfomas agresivos con VIH

El LDCGB es, junto al Linfoma Hodgkin, el linfoma por antonomasia captante de fluorodesoxiglucosa (FDG). Esto ha permitido que la PET se haya convertido en una prueba fundamental para la valoración inicial de la enfermedad y tras la finalización del tratamiento, ofreciendo importante información de la extensión de la enfermedad y de la respuesta a la terapia. En cuanto al PET con FDG puede desempeñar un papel potencialmente útil en la estadificación y el tratamiento del linfoma no Hodgkin sistémico asociado al VIH.

En la utilización de PET en la estadificación debemos considerar que los procesos infecciosos e inflamatorios son los imitadores más comunes de malignidad en pacientes infectados por el VIH. La mayoría de los pacientes VIH positivos tienen enfermedad infecciosa concomitante, o se evalúan inicialmente por presunta enfermedad infecciosa.

En cuanto a las adenopatías, diferenciar la linfadenopatía reactiva de la linfadenopatía maligna en pacientes infectados por el VIH es un desafío, ya que ambas afecciones demuestran una mayor captación de FDG. Se ha informado que las métricas cuanti-

tativas de PET que incluyen la glucólisis total de la lesión, el volumen metabólico del tumor y los valores de captación estandarizados máximos son más altos en pacientes infectados por el VIH con linfoma en comparación con los pacientes infectados por el VIH con linfadenopatía reactiva[16]. La captación de FDG es directamente proporcional a la carga viral e inversamente proporcional al recuento de CD4[17].
La afectación del tejido linfoide después de la infección por VIH comienza en la parte superior del torso y progresa hacia la parte inferior. En la enfermedad aguda se afectan los ganglios linfáticos de la cabeza y el cuello, mientras que la enfermedad en etapa media y tardía tienden a mostrar adenopatías periféricas generalizadas y linfadenopatía abdominal, respectivamente[18]. Independientemente de la carga viral, las métricas cuantitativas de PET fueron altas en los pacientes con linfoma infectados por el VIH. Sin embargo, estas métricas aumentaron con el aumento de la carga viral en la linfadenopatía reactiva y mostraron mayor precisión diagnóstica en pacientes avirémicos.
Por otra parte, PET puede ser útil para evaluar la eficacia de la terapia antirretroviral (TARV) para suprimir la replicación del VIH y detectar algunas de sus complicaciones, como la lipodistrofia. Las variables plasmáticas como la carga viral y el recuento de CD4 deben tenerse en cuenta durante la interpretación de las imágenes[19].
La afectación del hígado y el bazo es frecuente en los pacientes con linfoma y VIH. Puede ser una afectación focal o difusa, con hepatoesplenomegalia. Las masas típicamente encierran pero no invaden la vasculatura hepática o el árbol biliar[20]. La ausencia de realce significativo de la fase arterial y de trombosis son pistas útiles para diagnosticar el linfoma. En PET pueden observarse lesiones focales ávidas dentro de estos órganos. En ausencia de una lesión focal, el aumento difuso de la captación de FDG dentro del bazo, más alta que el fondo hepático, se considera afectación difusa del bazo. No obstante, la captación difusa esplénica de FDG también puede ser reactiva. Esto es especialmente importante en pacientes en quimioterapia[21].
En cuanto a las localizaciones en el SNC, aproximadamente el 40% de los pacientes infectados por el VIH pueden experimentar síntomas neurológicos durante el curso de la enfermedad, y un 75% revela anomalías del SNC en la autopsia. Las causas más frecuentes incluyen toxoplasmosis, linfoma primario de sistema nervioso central (PCNSL) y leucoencefalopatía multifocal progresiva. Las lesiones en la leucoencefalopatía multifocal progresiva generalmente no mejoran y no producen efecto de masa. Por lo tanto, es poco probable que se confunda con una neoplasia maligna.
El PCNSL puede tener una apariencia similar a la de la toxoplasmosis del parénquima cerebral, que se manifiesta con masas múltiples con realce de anillo,a diferencia de los pacientes inmunocompetentes donde es más probable que el linfoma tenga una lesión solitaria . Es difícil diferenciar el linfoma de toxoplasmosis en pacientes inmunodeprimidos, ya que ambas condiciones pueden manifestarse con lesiones múltiples. La tuberculosis también debe considerarse en el diagnóstico diferencial de las lesiones del parénquima cerebral o realce leptomeníngeo en pacientes infectados por el VIH. La manifestación más común de la tuberculosis del SNC es la meningitis. También puede manifestarse con inflamación del cerebro (cerebritis), absceso o tuberculoma. Varios estudios sugieren que las lesiones malignas del SNC tienen una actividad metabólica significativamente mayor que las lesiones de causa infecciosa[17].
La afectación pulmonar en pacientes con linfoma infectados por el VIH se relaciona principalmente con la infección. La causa más frecuente es la neumonía bacteriana. El compromiso pulmonar del linfoma difuso de células B grandes suele ser una manifestación de enfermedad sistémica en lugar de linfoma pulmonar primario. No obstante, existen algunos casos aislados de linfoma pulmonar primario en el contexto del VIH. En las imágenes, el compromiso pulmonar puede aparecer como una masa aislada, múltiples nódulos, masas pulmonares u opacidades consolidativas difusas invariablemente ávido de FDG, con o sin derrame pleural[22].
En cuanto al compromiso óseo, ocurre en aproximadamente el 5% de los casos de linfoma diseminado, aunque puede ser mayor en VIH. Las imágenes son inespecíficas y varían desde lesiones mixtas líticas y escleróticas y extensas lesiones blandas de afectación tisular. La evaluación de la afectación de tejidos blandos es fundamental ya que los hallazgos óseos aislados pueden simular osteomielitis. Los diagnósticos diferenciales también incluyen el sarcoma de Ewing, que podría presentarse con destrucción ósea y componente de tejido blando asociado[20,21].

En el compromiso del mediastino anterior, otra limitación potencial de enfermedad positiva es la reactivación tímica después de la TARV, que puede confundirse con linfoma o neoplasias tímicas. Los hallazgos de PET reportados sugieren que el TARV puede conducir a la reactivación tímica en adultos como parte de la reconstrucción inmunológica. Una masa mediastínica anterior debida a un linfoma no suele ser el único hallazgo y suele ir acompañada de adenopatías mediastínicas. En PET, el valor máximo de captación estandarizada del timo puede ayudar a distinguir la reactivación tímica del linfoma. Una masa con un valor de captación estandarizado alto sugiere linfoma más que reactivación tímica[23].

El tracto gastrointestinal es un sitio extranodal frecuente afectado en el LNH con VIH y suele ser multifocal. Los síntomas dependen del sitio de compromiso y van desde dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso, hemorragia gastrointestinal o síntomas relacionados con perforación. El estómago y el duodeno suelen ser los sitios más comúnmente involucrados La afectación intestinal se presenta como un engrosamiento de los tejidos blandos, típicamente con dilatación asociada en lugar de estrechamiento de la luz intestinal. Suele estar asociado a linfadenopatía mesentérica, y pueden presentar ascitis[24].

El linfoma asociado al VIH puede afectar también los riñones, el páncreas y las glándulas suprarrenales. Los riñones no tienen tejido linfoide intrínseco y su afectación, significa enfermedad diseminada. En la imagenología, las masas infiltrantes del parénquima renal pueden ser una sospecha. La infiltración linfomatosa también ocurre comúnmente a lo largo de la cápsula y seno renal[25]. Todas estas localizaciones extranodales tienen alta avidez en PET, por lo que resultaría de gran utilidad considerarlo para poder reconocer localizaciones que puedan conducir a complicaciones durante el tratamiento y orientar una correcta estadificación.

En relación al compromiso de MO la alta sensibilidad de PET, en los pacientes con linfoma de Hodgkin y LDCGB en ocasiones puede evitar una biopsia de médula ósea (BMO) de estadificación. El papel de PET en pacientes VIH positivos con linfomas, en este sentido, sigue sin estar claro. Algunos estudios han sugerido que el VIH y la anemia mal controlados causan una MO hiperactiva, interpretada como captación en PET. Se observaron discrepancias entre los hallazgos de PET y la BMO, a diferencia de los pacientes sin VIH, por lo que aún no permite evitar el procedimiento, ya que la BMO debe considerarse en todos los pacientes con VIH con el fin de evaluar compromiso de la MO y para la profilaxis del SNC[26].

Con respecto a PET interino, un estudio negativo después de dos a cuatro ciclos de terapia de inducción se ha asociado con tasas de supervivencia sin eventos y de supervivencia global significativamente más altas en algunos estudios pero no en otros[27,28]. Aunque no lograron mostrar una mejoría en los resultados clínicos cuando la terapia se adaptó a la respuesta de PET, estos estudios se diseñaron para evaluar una terapia más agresiva en pacientes con lesiones persistentes ávidas de FDG, no una desescalación del tratamiento en pacientes que tuvieron una respuesta temprana de FDG.

La diferenciación de la adenopatía reactiva del linfoma activo puede ser un desafío en pacientes con linfoma asociado al VIH, aunque esto puede ser menos problemático en pacientes con viremia bien controlada[29]. Aunque los resultados preliminares informados por Dunleavy y col. con respecto al uso de PET como un biomarcador farmacodinámico para adaptar el tratamiento parece prometedor en el linfoma asociado al VIH, se requieren más estudios en ensayos clínicos prospectivos multicéntricos para avalar estas conductas[30].

Conclusiones

- Todas estas consideraciones permiten demostrar la utilidad de la estadificación inicial con PET en pacientes con linfoma y VIH, teniendo en cuenta la posibilidad de brindar información de sospecha de localizaciones, en especial extranodales.
- Permitiría indagar con respecto a sus posibles etiologías y su evaluación en función de la respuesta al tratamiento por la posibilidad de complicaciones locales, tales como perforaciones, sangrados o fracturas, entre otras.
- No se ha demostrado su utilidad para evitar la BMO en la estadificación.
- La utilidad de PET para un tratamiento ajustado a la respuesta es uno de los interrogantes actuales, en pacientes donde la toxicidad por quimioterapia es alta, lo que cuestionaría el sobretratamiento, pero la agresividad de la enfermedad no permitiría subtratar.

Abordaje terapéutico DH y linfoma sincrónico

El caso presentado reviste algunas complejidades en cuanto a la terapéutica. Abordaremos en este apartado el tratamiento de los linfomas B de alto grado y el tratamiento del linfoma con compromiso simultáneo sistémico y del SNC.

Esta paciente presenta además doble expresión de las proteínas MYC y BCL2 (los llamados linfomas doble expresores) y un inmunofenotipo de célula B no centro germinal. Se trata entonces de un linfoma B de alto grado sincrónico con una enfermedad avanzada, como no es infrecuente observar en este tipo de linfomas, con características clínicas de alto riesgo: estadíos IV, compromiso extranodal extenso, masas voluminosas, LDH alta, síndrome de lisis tumoral espontánea que resultan en índices de riesgo (IPI, CNS IPI) elevados.

Desde el año 2000, cuando Alizadeh publicó su trabajo con los distintos subtipos de LDCGB dividiéndolos según su célula de origen, sabemos que existe un grupo de linfomas de células grandes B que muestra un comportamiento diferente frente al estándar de tratamiento R CHOP con curvas de sobrevida libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) inferiores a las observadas por la mayoría de los pacientes[31]. Otros factores predictores de pobres resultados con las terapias estándar son la coexpresión de las proteínas MYC y BCL2 y los rearreglos entre los genes *MYC, BCL2* y *BCL6* habitualmente en forma de traslocaciones[32].

Múltiples estudios retrospectivos han demostrado que estos pacientes muestran resultados inferiores con el estándar de tratamiento mostrando SLP a 5 años para coexpresores y DH/TH de 32 y 18%, y SG de 36 y 27% respectivamente, comparados con 65 y 71% para aquellos LDCGB sin estas alteraciones[33]. Por otro lado, estos pacientes presentan un riesgo más elevado de recaída en SNC, aproximadamente 9.7% a los 2 años[34]. Barrans y col publicaron una serie de 303 pacientes con LDCGB *de novo* tratados con R CHOP. El 14% era DH, para este grupo la SG a 2 años fue del 35% comparada con 61% para el grupo sin la translocación[35]. Con resultados similares la *British Columbia Cancer Agency* publicó una serie de 195 pacientes con LDCGB tratados con R CHOP con SG a 5 años de 33% para pacientes con el rearreglo vs 72% para pacientes sin el rearreglo[33]. De forma similar con lo observado con la expresión proteica de MYC/BCL2, la presencia concomitante del rearreglo del gen BCL2 impacta significativamente en pacientes con el rearreglo del gen *MYC* confiriéndoles una sobrevida corta[36].

En vista de todo ello, y extrapolando las terapias aplicadas en linfoma de Burkitt donde la marca genética es el rearreglo del *MYC*, se aplicaron terapias más agresivas con el objetivo de superar los malos resultados obtenidos con la terapia convencional.

El linfoma B de alto grado con o sin demostración del rearreglo genético no tiene en la actualidad un estándar de tratamiento. Numerosos estudios retrospectivos mostraron que esquemas como RDA EPOCH, HyperCVAD, R-CODOX-M-IVAC tuvieron resultados superiores en cuanto a SLP, principalmente en estadíos avanzados y pacientes con IPI elevados. No existen estudios randomizados que comparen estas terapias entre sí, y la mayoría son estudios retrospectivos, mono o multicéntricos. Las tasas de RC más altas se observaron con DA EPOCH/R entre el 50% y 60%, comparadas con tasas de 32-36% alcanzadas con los esquemas R-HyperCVAD/MA y R-CODOX-M IVAC[37-39]. Dos de los estudios más grandes que evaluaron pacientes tratados con R-CHOP, RDA EPOCH/R EPOCH, R-CODOX-M IVAC, R HyperCVAD-MA son los publicados por Oyi y Petrich, del *MD Anderson* y de la *British Columbia* respectivamente, ambos retrospectivos. El estudio de Petrich incluyó 311 pacientes con linfomas DH vírgenes de tratamiento. La SLP fue de 7.8 meses con R-CHOP versus 21.6 meses para aquéllos tratados con terapias más intensas. De todas maneras, no se observaron diferencias significativas en SG. Este trabajo señala que alcanzar la RC con el esquema de inducción podría ser el factor predictivo dominante de los resultados según el análisis multivariado, y las terapias más intensas alcanzan tasas de respuestas completas más altas. Oyi estudió 129 pacientes con linfomas DH. Las tasas de SLP a 2 años fueron de 25%, 67% y 32% con R-CHOP, R-EPOCH, y R-HyperCVAD/MA respectivamente. Los pacientes con compromiso de MO y ECOG/PS pobre tuvieron el peor pronóstico.

Un metanálisis realizado por Howlett comparó tasas de sobrevida en pacientes con linfomas DH que recibieron esquemas de dosis intensas (R-HyperCVAD o R-CODOX-M IVAC), dosis intermedias (R-EPOCH) versus dosis estándar (R-CHOP)[17]. Tratamiento con R-EPOCH redujo significativamente el riesgo de progresión comparado con R-CHOP (reducción del riesgo relativo del 34%; p =

0032); la SG (n = 374) no fue diferente entre las terapias con una tendencia favorable hacia R-EPOCH sobre los otros esquemas más tóxicos (SG R-CHOP 21. 4 meses, RDA EPOCH 31.4, otras: 25.5, p NS)[40]. En EHA 2021 Magnusson presentó un estudio retrospectivo de 280 centros que incluyó 443 pacientes, dentro de los cuales 64 tenían un solo rearreglo, 117 eran DH, 37 eran TH. La SG fue similar entre pacientes con linfomas DH/TH tratados con R-CHOP vs RDA EPOCH: DHL/TH: 54.5% con R-CHOP vs. 49.6% con R-EPOCH. Estos datos han hecho replantear la recomendación general que existe al día de hoy sobre usar estos esquemas para tratar en 1ª línea el linfoma de alto grado[41].

Actualmente se encuentran en desarrollo nuevas terapias para LDCGB R/R, dentro de las cuales están incluidos en algunos estudios pacientes con linfomas B de alto grado. Dentro de ellas las CART, nuevas terapias o combinaciones de nuevas moléculas con las terapias tradicionales.

Si bien el rearreglo MYC se define como una alteración no abordable ("un *druggable target*") se intentan terapias que interfieran con las vías post transcripcionales, post traducción que regulan la activación o sobreexpresión del *MYC*, vías de señalización relacionadas con el *BCL2*, *PI3K*, *EZH2*, implicadas en la proliferación celular y linfomagénesis responsables de la agresividad y refractariedad de estos linfomas.

Conclusiones

- El tratamiento de los linfomas B de alto grado es una de las "*unmet needs*" que se reclaman en la comunidad hematológica cuando se habla del tratamiento del linfoma de células B y se cuestiona al R-CHOP como el estándar para todos los subtipos.
- Si bien no hay estudios prospectivos randomizados publicados sobre terapias en linfomas DH/TH, la mayoría de los estudios retrospectivos mencionados muestran dos cosas: que el R-CHOP es insuficiente y que regímenes de inducción más agresivos (RDA-EPOCH, HiperCVAD, R-CODOX-M IVAC) pueden lograr respuestas superiores, ya sea en lo referente a tasas de respuesta completas o en SLP, sin mostrar superioridad entre ellos.
- Las excepciones para su uso serían pacientes añosos, frágiles, con afecciones cardíacas limitantes que contraindiquen el uso de antraciclinas.
- Por el momento, y hasta que nueva evidencia y de buena calidad estadística surja, siguen siendo los esquemas más intensos los recomendados en pacientes aptos.
- Consolidar o no con altas dosis y trasplante es otro punto controvertido que será abordado más adelante en esta misma sesión.

Siguiendo con la discusión, el otro punto controvertido es el compromiso simultáneo por el linfoma sistémico y del SNC, lo que se denomina linfoma sincrónico.

El linfoma sincrónico es una situación infrecuente (menos del 5%) que ocurre casi exclusivamente en el contexto de una enfermedad sistémica extensa, habitualmente con otros sitios extranodales comprometidos, con resultados muy pobres con respecto a las tasas de respuesta y sobrevida y no tiene en la actualidad un estándar de tratamiento. No está bien caracterizado y es una situación clínica que queda generalmente excluida de los estudios clínicos de LDCGB[42].

El compromiso del SNC al diagnóstico o en recaída, sigue siendo un desafío mayor en el manejo de los linfomas B agresivos. Regímenes basados en dosis altas de metotrexato (HD MTX), a veces seguidos de radioterapia, o de altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de células hematopoyéticas son consideradas estrategias de tratamiento estándar para pacientes con linfomas primarios del SNC (LPSNC), pero no para el linfoma sincrónico. El MTX por sí solo no es un tratamiento óptimo para el linfoma sistémico, y las drogas utilizadas para el linfoma sistémico como el R-CHOP o el RDA-EPOCH no tienen buena llegada y no son lo suficientemente eficaces como para tratar linfomas en el SNC[43]. La información existente es insuficiente e inadecuada para hacer recomendaciones para el manejo de esta situación tan infrecuente y riesgosa.

Los estudios más importantes que publicaron datos al respecto fueron estudios retrospectivos fase 2. Uno de ellos, publicado por Ferreri en el año 2015, demostró la eficacia de las HD-MTX más AraC seguida de intensificación secuencial con altas dosis de quimioterapia y trasplante. 42% de los pacientes tenían linfomas sincrónicos. La SLP a 2 años fue del 50%[44].

En al año 2019 fue publicado por Wight y col. un estudio retrospectivo multicéntrico internacional que reunió 80 pacientes con compromiso simultáneo del SNC tratados en diferentes centros de Australia y el Reino Unido de los cuales 15% eran linfomas B de

alto grado, 53% eran ABC y 40% coexpresores. Las terapias se calificaron como "SNC intensivas" vs "SNC conservadoras" según recibieran las dos: HD MTX y AraC más la quimioterapia sistémica (R-CHOP; HiperCVAD o R-CODOX-M/IVAC), o sólo una de ellas. Un número variable de pacientes posteriormente consolidaron el tratamiento con radioterapia o trasplante[42]. Pudieron observar que los resultados estuvieron dictaminados por la capacidad del tratamiento para controlar la enfermedad a nivel del SNC. La influencia de la quimioterapia sistémica utilizada como inducción y el rol del trasplante no quedaron claros. El grupo "SNC intenso" estaba dividido en: R-HyperCVAD 66%; R-CODOX-M IVAC 24%; R-CHOP más HD MTX y AraC 5%; MATRix (MTX, AraC, thiotepa, rituximab) 3%; R-DHAP más HD MTX 3%. Los esquemas del grupo "SNC conservador" se dividieron entre: R-CHOP/símil-CHOP 83%; R-CODOX-M y R-EPOCH R 5% cada uno; y RMPV (rituximab, metotrexato, procarbazina, vincristina), R/bendamustina y R HD MTX 3% cada uno. La tasa de RG fue del 80% para el grupo "SNC intenso" y 63% para el "SNC conservador", la tasa de RC fue mayor para el 1er. grupo, aunque estadísticamente no significativa (69% vs. 51%, p = 0.16). La SLP y la SG para todo el grupo fueron de 40% y 49% respectivamente. La SLP a 2 años para el grupo intenso fue de 50% y para el conservador fue de 31% (p = 0006) y la SG a 2 años fue de 54% vs 44% (p = 0037).

En el año 2021 Ferreri, junto al grupo del IESLG, publicó el estudio Marietta. Se trata del estudio prospectivo más grande que incluyó pacientes con compromiso del SNC por linfoma. Fue realizado en 24 centros en 4 países de Europa y mostró que la combinación de forma secuencial del esquema de inducción MATRix (rituximab, MTX, AraC, y tiotepa) y R-ICE (rituximab, ifosfamida, carboplatino y etopósido), seguidos de trasplante autólogo de médula ósea, es activa en este tipo de pacientes. Tanto en aquéllos con LPSNC como en recaídos como en sincrónicos la SLP a 1 año fue de 58% para el primer grupo y SLP a 2 años de 71% en pacientes con enfermedad a nivel del SNC al diagnóstico. A destacar, 59% eran del subtipo no GC[45].

Nuevas combinaciones con agentes que tienen llegada al SNC y actúan en las vías de señalización del BCR en linfomas de ABC son estudiadas, por ejemplo, la adición de ibrutinib a otros esquemas de quimioterapia.

Conclusiones

- No hay tratamiento estándar para este tipo de presentación de linfomas B con compromiso sistémico y del SNC.
- Ambas localizaciones deben ser abordadas enérgicamente teniendo en cuenta que las drogas con buena llegada al SNC son insuficientes para la enfermedad sistémica y que el control de la enfermedad a nivel del SNC es factor determinante de la sobrevida.

Profilaxis del SNC

Si bien el paciente de nuestro caso clínico tenía compromiso sincrónico por el linfoma, en este apartado abordaremos las posibles estrategias que podrían usarse para la profilaxis del SNC en el hipotético caso de que este linfoma B de alto grado lo hubiera requerido.

La incidencia de recaída del SNC en pacientes con LDCGB varía entre un 1% en pacientes de bajo riesgo hasta 10/12% en pacientes de alto riesgo[46,47]. Dado el curso desfavorable, se han buscado distintas estrategias para disminuir este tipo de recaídas. La intervención que modificó en mayor medida la recaída en SNC fue la adición de rituximab a los regímenes similares a CHOP, con una franca disminución de la recaída leptomeníngea, siendo la recaída parenquimatosa la predominante en la era post rituximab[46]. El estudio RICOVER-60, por ejemplo, mostró una disminución de 6.9% en pacientes tratados con CHOP vs 4.8% en pacientes tratados con R-CHOP (p=0.43)[48].

La terapia intratecal (TIT) es una estrategia que comenzó a utilizarse en la era pre rituximab y aún continúa siendo una opción de profilaxis. Los primeros reportes mostraron algunos beneficios marginales, pero ningún estudio en la era post rituximab pudo confirmar ese beneficio[46,48,49]. Una revisión sistemática realizada por Eyre y col. que incluye 14 estudios y un total de 7357 no pudo mostrar una reducción de la recaída del SNC en el análisis univariado ni bivariado[46]. Adicionalmente se demostró un aumento de riesgo de infecciones, sobre todo en pacientes mayores, en donde esta estrategia sería más utilizada[50]. De todas formas, sigue siendo una conducta habitual en un subgrupo de pacientes menos aptos a realizar tratamientos intensivos, y por lo tanto las guías internacionales aún la recomiendan como una opción terapéutica[51,52].

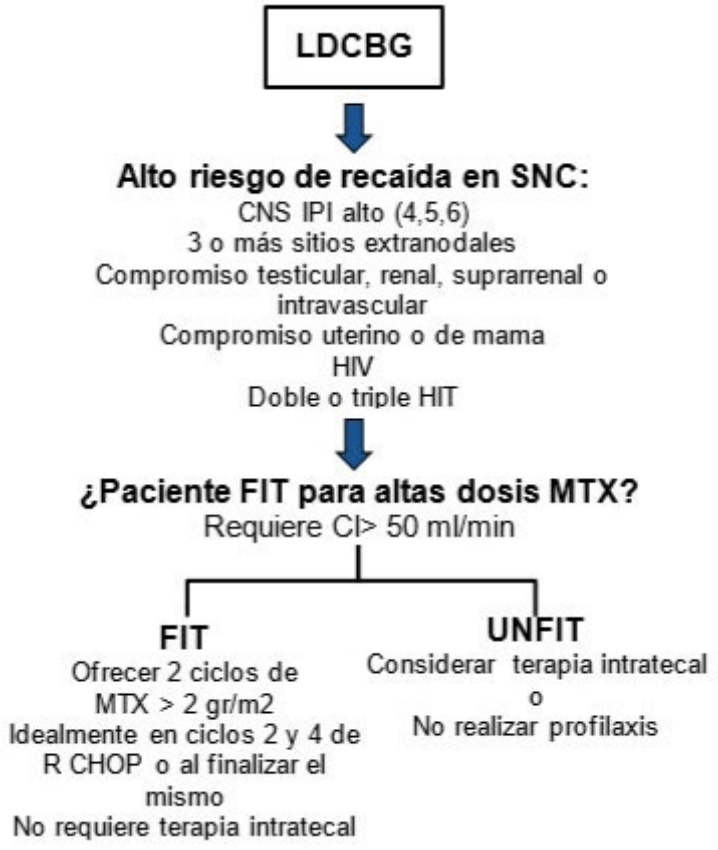
La infusión de altas dosis de MTX en dosis de 2 gr/

m^2 a 3 gr/m^2 es la estrategia de profilaxis más usada. Cohortes retrospectivas mostraron su eficacia durante el tratamiento con R CHOP o luego del tratamiento sistémico. El estudio de Kuitunen y col. mostró una incidencia de recaída del 5% en el grupo con profilaxis vs un 26% en el grupo sin profilaxis (p=0,034)[49,53]. Sin embargo, en el último año dos estudios fallaron en reproducir los buenos resultados de la profilaxis con MTX. Un estudio multicéntrico retrospectivo canadiense liderado por Robert Puckrin relevó en 326 pacientes con indicación de profilaxis del SNC según riesgo basal, de los cuales 115 (35,3%) recibieron MTX a altas dosis. Los grupos con y sin profilaxis tuvieron incidencias similares (11,2% vs. 12,2%). Si bien la característica retrospectiva del estudio podría introducir sesgos y confundidores, aún en el análisis multivariado y utilizando *Propensity Score*, no hubo diferencias en incidencia de recaída, SLP ni SG entre ambos grupos[54]. Hyehyun Jeong y col., en un estudio retrospectivo, obtuvieron resultados similares en 258 pacientes, el grupo altas dosis de MTX tuvo una recaída del 12,4% a dos años vs 13,9% del grupo sin profilaxis, con mayor incidencia de mucositis grado 3-4 y hepatotoxicidad[55]. Uno de los desafíos es interpretar los datos para las subpoblaciones menos representadas en las cohortes. La mayoría de los estudios tienen datos incompletos o carecen del estudio de expresores por IHQ y FISH. Además, los pacientes VIH son poblaciones generalmente excluidas de los estudios, de hecho el CNS IPI que usamos habitualmente para determinar el riesgo de nuestros pacientes excluye a los pacientes VIH en el estudio original[56]. El reciente estudio de Robert Puckrin y col. describe de forma detallada y completa las características de su población. Incluyeron 115 (44,6%) pacientes doble expresores, 43 (16,7%) DH y 3 (1,2%) VIH. Pese a no haber encontrado diferencias entre realizar o no profilaxis, poco se puede concluir en estos subgrupos menos representados, sobre todo en pacientes VIH donde hubo escaso número de pacientes. La profilaxis del SNC de pacientes VIH se ampliará en el apartado de "linfomas agresivos asociados a VIH".

Es probable que las próximas actualizaciones de guías de manejo de la profilaxis del SNC en LDCBG puedan tener modificaciones con respecto a las previas. De todas formas, mientras no haya ensayos clínicos aleatorizados este tema continuará siendo un punto de debate.

Un posible abordaje para el manejo de la profilaxis

Figura 2. Algoritmo profilaxis SNC.



del SNC podría ser el siguiente: paciente sin síntomas neurológicos, o con síntomas pero habiendo descartado compromiso primario del SNC (por RMN +/- punción LCR)[51]:

Las guías NCCN sugieren agregar al grupo de riesgo los pacientes con DH/TH, mientras que la última revisión británica pone en duda el aumento del riesgo del compromiso del SNC en este subgrupo[51]. Un estudio del grupo británico mostró que no habría diferencia en términos de sobrevida libre de progresión y recaída en SNC en la profilaxis con MTX por lo menos 2 dosis mayores a 3 gr/m^2 dentro de los primeros 6 ciclos de R-CHOP vs realizarlo al final del mismo[57]. Mostrando un aumento de la toxicidad renal y del ciclado en pacientes que lo reciben entre ciclos. Por otro lado, se vio que la toxicidad es menor si el MTX se realiza antes del día +10 del R CHOP.

Conclusiones

- Los estudios muestran beneficio del MTX sistémico por sobre la TIT.
- MTX en ciclo 2 y 4 de R CHOP o al finalizar el mismo, antes del día +10.
- En caso de complicaciones o prefragilidad del paciente se podría realizar MTX al finalizar los 6 ciclos.
- Como última opción realizar TIT sola (recomendado en mayores de 80 años y pacientes de más de 65 años muy comórbidos o con insuficiencia renal con Cl<50).
- En caso de pacientes con DH/TH y tratamiento con R DA-EPOCH se podrían realizar 4 TIT durante el tratamiento y 2 dosis de MTX al terminar los 6 ciclos.
- Pacientes VIH deben recibir profilaxis del SNC (se ampliará en el apartado de "linfomas agresivos asociados a VIH")
- Pacientes DH/TH deben recibir profilaxis del SNC.
- Pacientes doble expresores y linfomas B de alto grado por morfología son subgrupos de pacientes controvertidos y la indicación de profilaxis queda a criterio del equipo tratante.

Rol de la consolidación con trasplante de médula ósea

Con el reconocimiento de la escasa supervivencia que tienen los pacientes con linfoma DH se ha probado la intensificación de la quimioterapia como una estrategia para mejorar los resultados en esta población. Una segunda estrategia de intensificación del tratamiento han sido las altas dosis de QT seguidas de trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) en aquellos pacientes que alcanzan primera remisión completa. Esta estrategia de tratamiento puede ser particularmente relevante para esta población que tiene un pronóstico desfavorable luego de la recaída y, más específicamente, baja probabilidad de lograr una remisión a largo plazo luego de la quimioterapia de rescate y el TAMO. En un subanálisis del ensayo CORAL los pacientes con rearreglo de *MYC* tuvieron 25% de RC tras la inducción con R ICE/R DHAP versus 45% en los pacientes sin rearreglo, y la SG a 4 años fue de 18 vs 42% respectivamente[58].

Sin embargo, **el papel de la consolidación con trasplante de precursores hematopoyéticos sigue sin estar claro.** Disponemos de evidencia limitada proveniente de estudios retrospectivos con número pequeño de pacientes, sin rama comparativa e informes contradictorios con respecto a los beneficios del procedimiento.

En la experiencia publicada del *MD Anderson* se evaluaron 71 pacientes que alcanzaron RC con el tratamiento de inducción. La SLP a 2 años fue de 68% para los que recibieron trasplante de médula ósea (TMO) (n=23) vs 53% para los que no lo hicieron (n=48)(p=0.133). La SG a 2 años fue del 70% para ambos grupos. Los regímenes de acondicionamiento utilizados fueron BEAM (busulfán, etopósido, citarabina y melfalán) (n=18) y gemcitabina-busulfán-melfalán (n=5). **No hubo beneficio significativo en SLP o SG con el TAMO.** Cuando el análisis se limitó a los pacientes con estadíos de enfermedad avanzados, el TMO se asoció marginalmente a una mejoría en la SLP[38]. Estos datos no son suficientes para sacar conclusiones definitivas sobre el rol del TAMO en primera RC, pero sugieren que debe tenerse en cuenta en los pacientes que responden al tratamiento y evaluarse en estudios más grandes y con seguimiento a más largo plazo[9].

En una serie retrospectiva y multicéntrica de 311 pacientes con linfoma DH, 83 recibieron TMO en algún momento del tratamiento: 39 en primera RC (28 autólogos y 11 alogénicos) y 14 en primera RP. **Para los pacientes que alcanzaron RC con el tratamiento de primera línea no hubo diferencia en la mediana de SG entre los que recibieron TMO y los que no lo hicieron,** aunque los autores especulan que podría haber diferencias con una cohorte

de mayor tamaño. Los pacientes que alcanzaron RC con el tratamiento de 1ª línea y no fueron trasplantados tuvieron una mediana de SG a 2 años >75%, lo que sugiere que **la respuesta al tratamiento de inducción puede ser el mejor predictor de resultados a largo plazo**[37].

Li y colaboradores describen 58 pacientes con linfoma DH que fueron tratados en primera línea con R CHOP (30 pacientes) o R-Hyper-CVAD/MTX-citarabina (28 pacientes). Once consolidaron la respuesta con TAMO o TALLO (a discreción del médico tratante). Con una mediana de supervivencia global de 18.6 meses concluyen que no resultó beneficioso ni la intensificación de la terapia ni el TMO[36].

En una serie retrospectiva de la *British Columbia Cancer Agency* se reportan los resultados de 32 pacientes con linfoma DH tratados en su mayoría con R-CODOX- M IVAC seguido por consolidación con TMO en todos los pacientes elegibles para trasplante que hayan alcanzado al menos una respuesta parcial. De los 22 pacientes que tuvieron respuesta al tratamiento de inducción (9 RC y 13 RP) 19 (86%) fueron sometidos a TMO: 11 trasplantes autólogos y 8 alogénicos (7 de donante no relacionado). Los pacientes que consolidaron la respuesta con TMO tuvieron una SG y SLP a 2 años de 82% y 60%. Al momento del último seguimiento 10 de los pacientes que fueron tratados con R-CODOX-M IVAC + TMO se encontraban vivos y en remisión; mientras que sólo 2 de los 13 pacientes que no recibieron TMO se encontraban vivos y en RC (ambos tratados con R-CODOX-M IVAC). En comparación con los receptores de autotrasplante, los pacientes que recibieron un alotrasplante tuvieron una SLP inferior a 2 años estadísticamente no significativa (38% vs 77%; p= 0.55) y SG a 2 años (56% vs 100%; p= 0.11). Concluyen que, en su experiencia, la estrategia del TMO inicial tras la inducción con R-CODOX-M IVAC redunda en mejores resultados de supervivencia en comparación con los datos históricos, pero no se sabe con certeza en qué medida contribuyó el TMO[39].

Landsburg y colaboradores publican en 2017 los resultados de una serie multicéntrica de 159 pacientes con linfoma DH que alcanzan primera RC, analizando el impacto del tratamiento de primera línea y el TAMO. Los tratamientos de inducción utilizados fueron R-CHOP o esquemas intensivos como: R- DA EPOCH, R-hyper-CVAD o R-CODOX-M IVAC. Las únicas diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que no recibieron TAMO (n=97) y los que sí lo hicieron (n=62) fueron la edad >60 años (49% vs 29%; p= 0.01), el compromiso de MO (33% vs 19%; p= 0.04) y la historia previa de linfoma indolente (6% vs 23%; P.002). Con una mediana de seguimiento de 26.5 meses, la sobrevida libre de recaída (SLR) y SG a 3 años para toda la cohorte fue de 80 y 87% respectivamente. Cuando se analiza por separado, los que no recibieron TAMO y los que sí lo hicieron tienen tasa similar de SLR (75% vs 89%; p= 0.12) y SG a 3 años (85% vs 91%; p= 0.74). Realizaron un análisis final de los resultados en base a la terapia de inducción y el TAMO. La comparación de grupos evidenció una diferencia estadísticamente significativa en SLR a 3 años (p= 0.003) que se debió a una tasa significativamente menor de SLR para el grupo R CHOP/no TAMO comparado con los grupos: tratamiento intensivo/no TAMO (p= 0.003) y tratamiento intensivo/TAMO (p= 0.001), pero similar SG a 3 años. Concluyen que la **sobrevida de los pacientes con linfoma DH que alcanzan RC no se prolonga significativamente con el trasplante, independientemente de la terapia de primera línea recibida**[39,59].

El grupo de *Oregon Health and Science University* publicó los resultados de 36 pacientes con diagnóstico de linfoma DH que recibieron tratamiento de inducción con RDA EPOCH + consolidación con TAMO. La SLP a 2 años de toda la cohorte fue 69% con SG 71%. Ocho pacientes (22%) fueron refractarios a RDA EPOCH y su supervivencia fue notablemente inferior en comparación con los respondedores. Los 28 pacientes restantes alcanzaron RC. De este grupo 17 recibieron TAMO de consolidación (régimen de acondicionamiento BEAM) y 11 fueron observados (6 por comorbilidades, 2 por edad avanzada, 2 por negativa del paciente y 1 por negativa del seguro de salud). No hubo diferencia significativa en SLP y SG entre los pacientes que recibieron trasplante vs los que fueron observados. La SLP y SG a 3 años fueron ambas 94% para el grupo trasplantado, y la SLP y SG a 3 años fueron ambas 79% para el grupo observado (p= 0.59 tanto para SLP y SG). Contrariamente a las expectativas, **el trasplante no mejoró los resultados en los pacientes que respondieron a la inducción con RDA EPOCH**. A la luz de los resultados, este grupo cambió su algoritmo terapéutico omitiendo el trasplante de consolidación[60].

Conclusiones

- Al momento no existe evidencia para recomendar la consolidación con TAMO en 1ª RC en pacientes con linfoma B de alto grado.
- La respuesta al tratamiento de inducción puede ser el mejor predictor de resultados a largo plazo.

Linfomas agresivos asociados a VIH

Desde la introducción de la TARV, la incidencia del linfoma no Hodgkin (LNH) ha disminuido en los pacientes con VIH. Sin embargo, el linfoma asociado a VIH/SIDA continúa siendo la causa más importante de mortalidad en estos pacientes. Los subtipos más frecuentes son el LDCGB y el linfoma de Burkitt (LB) ambos considerados enfermedades marcadoras del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) desde 1985[61].

El rol de la infección por VIH en la patogénesis de las neoplasias hematológicas es multifactorial. Implica una vigilancia inmune interrumpida, infección viral, alteraciones genéticas, estimulación antigénica crónica y citoquinas de desregulación[62]. Si bien el VIH se ha considerado un carcinógeno biológico, no infecta directamente a las células del linfoma y, por lo tanto, se cree que actúa como carcinógeno indirecto (vía inmunosupresión, inflamación, etc.). El rol del virus de Epstein-Barr (EBV/HHV-4) y del herpesvirus del sarcoma de Kaposi (KSHV/HHV-8) está bien determinado.

Los linfomas agresivos en pacientes con VIH/SIDA se presentan generalmente en estadíos avanzados, síntomas B y compromiso extranodal frecuente en pacientes con inmunosupresión severa.

En general, los pacientes con CD4 >200/mm³ presentan bajo riesgo de complicaciones relacionadas con el SIDA, y la terapéutica del cáncer debe basarse en la experiencia de la población no VIH. En pacientes con CD4 <50/mm³ hay un riesgo mayor de infecciones oportunistas, complicaciones y mortalidad relacionadas con el tratamiento[63].

Estrategias terapéuticas

En la actualidad no existe un tratamiento estándar para el linfoma asociado al VIH debido a la falta de ensayos prospectivos de fase III en esta población. Las recomendaciones de tratamiento se basan principalmente en evidencia de estudios de fase II, series retrospectivas y opiniones de expertos.

En el estudio del *AIDS Malignancies Consortium* (AMC) 010, 150 pacientes con VIH y LNH CD20 positivo de grado intermedio y alto se asignaron al azar para recibir CHOP solo (n = 51) o R-CHOP (n = 99) seguido de mantenimiento trimestral con rituximab en aquellos pacientes respondedores. La mayoría de los pacientes tenían LDCGB (80%), pero se incluyeron también aquéllos con LB (9%). A pesar de las tasas de respuesta más altas y menos muertes relacionadas al linfoma en el grupo de R CHOP (RC 58% vs 47%; p = 0,15; muerte por linfoma 14% vs 29%), la SG y SLP no fueron estadísticamente diferentes entre ambos grupos[64]. El 40% de las muertes por infecciones en el grupo R-CHOP ocurrieron durante el mantenimiento con rituximab. La falta de beneficio observada con la adición de rituximab se podría deber a la alta mortalidad relacionada con el tratamiento (36% para pacientes con un recuento de CD4 <50 células/mm³ en el grupo R-CHOP). Además, el 9% de los pacientes con LB recibieron terapia insuficiente.

El ensayo del NCI, que incluyó pacientes con LDCGB y LB, demostró altas tasas de respuestas con DA EPOCH (RC 74%)[66]. Varios ensayos combinaron rituximab con EPOCH. En el AMC034 se administró rituximab de manera concomitante o secuencial con EPOCH (seis dosis semanales después de completar la quimioterapia). La tasa de RC fue de 73% para el esquema concurrente vs 55% para el grupo secuencial. Con R EPOCH concurrente, la SG a 2 años fue del 70%[67]. El NCI evaluó EPOCH de corta duración con rituximab "dose-dense" (SC-EPOCH-RR; EPOCH con rituximab los días 1 y 5 de cada ciclo) en 33 pacientes con LDCGB asociado al VIH. La SLP y la SG a los 5 años fueron 84% y 68%, respectivamente[30].

Un análisis de 1546 pacientes de 19 ensayos clínicos favoreció fuertemente a R-EPOCH sobre R-CHOP para la SLP (HR, 0,40; IC 95%, 0,23-0,69; p <0,001) y SG (HR de muerte, 0,38; IC 95%, 0,21- 0,69; p <0,01) [67]. Por el contrario, un estudio retrospectivo francés reciente encontró que R-CHOP y R-EPOCH eran equivalentes en VIH-LDCGB, aunque sólo incluyó a 52 pacientes[68].

En base a la evidencia disponible, muchos grupos han adaptado de 6 a 8 ciclos de rituximab y EPOCH como su régimen estándar para el tratamiento de pacientes VIH con LDCGB. Sin embargo, el estudio randomizado de fase III del *Intergroup Trial Alliance/CALGB* 50303 en pacientes inmunocompetentes

con LDCGB demostró igual eficacia con R-CHOP y R-DA-EPOCH[69]. En el contexto del VIH, no se ha estudiado la proporción de casos de LDCGB que son DH/TH y/o DE.

La evidencia actual sobre el manejo del linfoma de células B de alto grado (LBAG) en pacientes con VIH/SIDA está limitada a unos pocos casos, generalmente analizados junto a LB y muchas veces sin revisión histológica centralizada. En la era del rituximab, sólo se reportaron tres estudios prospectivos que evaluaron los esquemas GMALL, CODOX-M/IVAC y DA-EPOCH en pacientes con LB y otros linfomas agresivos con rearreglo de *MYC*. Estos tratamientos han demostrado una buena eficacia (SG 70% a 2 años), pero registraron tasas altas de interrupciones, mucositis severa, complicaciones sépticas e infecciones fúngicas. En este contexto, Ferreri y col. llevaron a cabo un estudio multicéntrico de fase II *(CARMEN trial)* en pacientes con VIH/SIDA con LB y LBAG que evaluó un esquema de corta duración y a "*dose-dense*" con el objetivo de mantener la eficacia y mejorar la tolerabilidad. Se incluyeron 16 pacientes con LB, 3 con LBAG y 1 DH[70]. La tasa de RC fue del 70% (14 pacientes), con una SLP y SG a 5 años de 70% y 75% respectivamente, demostrando mejor tolerancia. Los 4 pacientes con LBAG y DH recibieron consolidación con TAMO con remisiones duraderas. El protocolo CARMEN, aunque fue evaluado en pocos pacientes con LBAG, es una estrategia importante, ya que es una entidad de mal pronóstico y muy poco investigada en pacientes con VIH. Sus resultados contrastan con los resultados pobres obtenidos con R-CHOP en los pacientes VIH negativos. Por lo tanto, para LBAG con o sin reordenamiento de gen *MYC* y *BCL2* y/o *BCL6*, se pueden utilizar los regímenes de quimioterapia intensiva para LB o el régimen R-DA-EPOCH[71].

Rituximab en pacientes con recuento de CD4 bajo

El único estudio aleatorizado de fase III en pacientes con VIH realizado por el AMC demostró mejores tasas de RC mediante la adición de rituximab a la quimioterapia (58% vs 47%). Sin embargo, no se encontró diferencias en la SLP o SG por la mayor tasa de mortalidad debido a complicaciones infecciosas, particularmente en pacientes con CD4 <50 células/mm³[64].

Diversos estudios posteriores de fase II y un análisis conjunto de 1546 pacientes demostraron que la combinación de rituximab y CHOP fue beneficiosa y no condujo a una mayor tasa de mortalidad por complicaciones infecciosas[68,72]. Sin embargo, aún está en discusión si se debe administrar rituximab con recuentos de CD4 <50 células/mm³. Los factores que pueden indicar un mayor riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes con recuentos de CD4 muy bajos son el antecedente de infección oportunista y control inadecuado del VIH con la TARV.

Profilaxis del sistema nervioso central

Varios reportes sugieren que la afectación del SNC es más alta en el linfoma asociado a VIH/SIDA, lo cual puede reflejar el estadío más avanzado de presentación y/o las características adversas de la enfermedad[73,74]. Antes de la introducción de TARV, hasta el 25% de los LNH infectados por VIH mostró afectación del SNC; actualmente varía entre 3 y 5%[75].

Hasta hace un tiempo, la profilaxis del SNC estaba recomendada en todos los pacientes con LNH agresivos infectados por VIH. Sin embargo, no existen estudios que hayan evaluado la eficacia y la seguridad de la profilaxis del SNC en este grupo de pacientes y existen datos insuficientes para determinar si la infección por VIH es un factor de riesgo independiente para el compromiso del SNC.

En contexto de una TARV eficaz, los pacientes con LNH y VIH tienen una frecuencia de afectación del SNC similar a la encontrada en pacientes inmunocompetentes. En consecuencia, las indicaciones y los regímenes para la profilaxis no deben ser diferentes al empleado en la población general[70,76].

En la actualidad, se recomienda sólo en pacientes con mayor riesgo de recaída del SNC según diferentes sitios de afectación, estadío y subtipo histológico[77]. Se sugiere realizar profilaxis en:

subtipos histológicos agresivos (ej. LB, linfoma primario de cavidades, linfoma plasmoblástico, linfomas con reordenamiento MYC).

- pacientes que no pueden recibir un TARV eficaz y/o con CD4 < 50 células/mm³.
- afectación de sitios extraganglionares específicos como testículo, senos paranasales, paladar duro, masas paravertebrales, órbita.
- IPI alto-intermedio/alto (reflejando particularmente la presencia de nivel de LDH y afectación de más de un sitio extraganglionar).

El esquema y vía de administración se analiza en otro apartado.

TARV y quimioterapia concurrentes

La preocupación por la administración concurrente de TARV con quimioterapia se basa en las posibles interacciones farmacológicas que conducen a un aumento de la toxicidad y/o posible dosificación subóptima, lo que resulta en la aparición de resistencia al VIH o al cáncer.

Varios estudios aleatorizados sobre infecciones oportunistas mostraron que la recuperación inmunitaria dentro del primer mes de TARV disminuye la mortalidad por infección[78]. Por lo tanto, suspender o posponer el inicio de TARV durante la quimioterapia podría ser perjudicial. Sin embargo, es importante tener en cuenta el incremento de la neurotoxicidad y mielosupresión[77,79].

Trasplante autólogo

En la época pre TARV, el TAMO fue considerado prohibitivo en pacientes VIH positivos, debido a la potencial toxicidad y riesgo de empeorar de la función inmunológica, acelerando así el curso de la infección por VIH.

Desde la introducción de la TARV, con la mejoría la función inmune, reserva hematológica y una mejor terapia de soporte, varios estudios han demostrado que las altas dosis de quimioterapia y TAMO constituye una estrategia viable, segura y efectiva en el paciente con LNH y VIH, con el que no se ha observado mayor toxicidad inherente al procedimiento ni un aumento sustancial de las complicaciones infecciosas, cuando se compara con el grupo de pacientes con linfoma sin infección por el VIH[80,81]. Por lo tanto, se debe considerar el TAMO en este grupo de población para las mismas indicaciones que para la población general con este tipo de tumores[71,76].

La movilización de progenitores hematopoyéticos es similar a la obtenida en pacientes sin infección por VIH. La recuperación hematológica e inmunológica es comparable a la observada en pacientes VIH negativos. Se debe mantener la TARV durante la movilización y el TAMO, evitando fármacos antirretrovirales mielotóxicos. La frecuencia de muerte por toxicidad es similar a la observada en pacientes no infectados por el VIH.

Conclusiones

- Los pacientes con VIH que presentan buen control de la enfermedad deben ser incluidos en ensayos clínicos junto con la población general.
- El tratamiento de primera línea para LDCGB asociado a VIH debe incluir regímenes de quimioterapia utilizados en pacientes VIH negativos, como CHOP o EPOCH. No hay estudios randomizados en la era TARV, por lo cual no hay una terapia "patrón oro".
- Se recomienda la administración concomitante de rituximab. Los pacientes con CD4 <50 cel/mm3 deben recibir control estricto.
- En pacientes con LBAG y DH/TH se sugiere utilizar regímenes de quimioterapia más intensivos como los usados en LB, incluido R-DA EPOCH.
- Los pacientes deben recibir TARV en paralelo con el tratamiento quimioterápico.
- Realizar profilaxis del SNC según los mismos criterios que para pacientes VIH negativos.
- Considerar el TAMO en pacientes con VIH con las mismas indicaciones que para la población general.

Conflictos de interés: Marisa Márquez declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Roche y Sandoz por concepto de conferencias en las que ha parcicipado y por parte de Takeda, Roche, Sandoz y Servier por concepto de asesorías y consultorías. Juan Arriola declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas y por parte de Takeda, Sanofi y Janssen por concepto de consultorías y asesorías. Lorena Fiad declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de actividades educativas y asesorías y por parte de Roche por asesorías. Anahí Vijnovich declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Ok CY, Medeiros LJ. High-grade B-cell lymphoma: a term re-purposed in the revised WHO classification. Pathology. 2020;52: 68–77.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016. pp. 2375–2390.
3. Kluin PM, Harris NL, Stein H et al. High grade B-cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H Thiele J (Eds): WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4 th edition). 2017 p 335-341. IARC: Lyon.
4. Gascoyne R, Campo E, Jaffe ES, et al. Diffuse Large B-cell lymphoma, NOS. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H Thiele J (Eds):WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4 th edition). 2017 p 291297. IARC: Lyon.
5. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood. 2004;103: 275–282.
6. Mahmoud AZ, George TI, Czuchlewski DR, Zhang Q-Y, Wilson CS, Sever CE, et al. Scoring of MYC protein expression in diffuse large B-cell lymphomas: concordance rate among hematopathologists. Mod Pathol. 2015;28: 545–551.
7. Valera A, López-Guillermo A, Cardesa-Salzmann T, Climent F, González-Barca E, Mercadal S, et al. MYC protein expression and genetic alterations have prognostic impact in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. Haematologica. 2013;98.
8. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, Green T, Wu L, Balasubramanyam A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. Blood. 2013. pp. 4021–4031.
9. Rosenthal A, Younes A. High grade B-cell lymphoma with rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6: Double hit and triple hit lymphomas and double expressing lymphoma. Blood Rev. 2017;31: 37–42.
10. Novo M, Castellino A, Nicolosi M, Santambrogio E, Vassallo F, Chiappella A, et al. High-grade B-cell lymphoma: how to diagnose and treat. Expert Rev Hematol. 2019;12: 497–506.
11. Ok CY, Medeiros LJ, Thakral B, Tang G, Jain N, Jabbour E, et al. High-grade B-cell lymphomas with TdT expression: a diagnostic and classification dilemma. Mod Pathol. 2019;32: 48–58.
12. Li S, Lin P, Medeiros LJ. Advances in pathological understanding of high-grade B cell lymphomas. Expert Rev Hematol. 2018;11: 637–648.
13. Swerdlow SH. Diagnosis of "double hit" diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus IHC. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014;2014: 90–99.
14. Ennishi D, Jiang A, Boyle M, Collinge B, Grande BM, Ben-Neriah S, et al. Double-Hit Gene Expression Signature Defines a Distinct Subgroup of Germinal Center B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2019;37: 190–201.
15. Sha C, Barrans S, Cucco F, Bentley MA, Care MA, Cummin T, et al. Molecular High-Grade B-Cell Lymphoma: Defining a Poor-Risk Group That Requires Different Approaches to Therapy. J Clin Oncol. 2019;37: 202–212.
16. Mhlanga JC, Durand D, Tsai H-L, Durand CM, Leal JP, Wang H, et al. Differentiation of HIV-associated lymphoma from HIV-associated reactive adenopathy using quantitative FDG PET and symmetry. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41: 596–604.
17. Sathekge M, Goethals I, Maes A, van de Wiele C. Positron emission tomography in patients suffering from HIV-1 infection. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009;36: 1176–1184.
18. Goshen E, Davidson T, Avigdor A, Zwas TS, Levy I. PET/CT in the evaluation of lymphoma in patients with HIV-1 with suppressed viral loads. Clin Nucl Med. 2008;33: 610–614.
19. 19. Kung B, Lau SMJ, Mak WS, Tong CM, Auyong TK. Promising Role of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Human Immunodeficiency Virus Associated Non-Hodgkin´s Lymphoma. World Journal of Nuclear Medicine. 2015. p. 53.
20. Restrepo CS, Lemos DF, Gordillo H, Odero R, Varghese T, Tiemann W, et al. Imaging findings in musculoskeletal complications of AIDS. Radiographics. 2004;24: 1029–1049.
21. Thomas AG, Vaidhyanath R, Kirke R, Rajesh A. Extranodal lymphoma from head to toe: part 1, the head and spine. AJR Am J Roentgenol. 2011;197: 350–356.
22. Nganga EC, Gitau S. Spectrum of imaging findings in AIDS-related diffuse large B cell lymphoma. Insights Imaging. 2020;11: 67.
23. Javadi S, Menias CO, Karbasian N, Shaaban A, Shah K, Osman A, et al. HIV-related Malignancies and Mimics: Imaging Findings and Management. Radiographics. 2018;38: 2051
24. Renn A, Kazmi F, Khan N, Rawal B, O'Boyle E. The HIV manifestations within the gastrointestinal tract: A pictorial review. SA J Radiol. 2017;21: 1233.
25. Fujinaga Y, Lall C, Patel A, Matsushita T, Sanyal R, Kadoya M. MR features of primary and secondary malignant lymphoma of the pancreas: a pictorial review. Insights Imaging. 2013;4
26. Khan H, Grant M, Kim N, Janakiram M. Discrepancies in PET-CT for staging bone marrow in HIV positive patients with lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2016. pp. e23126–e23126.
27. Dabaja BS, Vanderplas AM, Crosby-Thompson AL, Abel GA, Czuczman MS, Friedberg JW, et al. Radiation for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: Analysis of the National Comprehensive Cancer Network lymphoma outcomes project. Cancer. 2015. pp. 1032–1039.
28. Mamot C, Klingbiel D, Hitz F, Renner C, Pabst T, Driessen C, et al. Final Results of a Prospective Evaluation of the Predictive Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP-14 (SAKK 38/07). J Clin Oncol. 2015;33.
29. Swinnen LJ, Li H, Quon A, Gascoyne R, Hong F, Ranheim EA, et al. Response-adapted therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphomas based on early [18F] FDG-PET scanning: ECOG-ACRIN Cancer Research Group study (E3404). Br J Haematol. 2015;170: 56–65.
30. Dunleavy K, Little RF, Pittaluga S, Grant N, Wayne AS, Carrasquillo JA, et al. The role of tumor histogenesis, FDG-PET, and short-course EPOCH with dose-dense rituximab (SC-EPOCH-RR) in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2010;115: 3017–3024.
31. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature. 2000;403: 503–511.
32. Perry AM, Alvarado-Bernal Y, Laurini JA, Smith LM, Slack GW, Tan KL, et al. MYC and BCL2 protein expression predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. British Journal of Haematology. 2014. pp. 382–391. doi:10.1111/bjh.12763
33. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S,

et al. Concurrent Expression of MYC and BCL2 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone. Journal of Clinical Oncology. 2012. pp. 3452–3459. doi:10.1200/jco.2011.41.0985

34. Savage KJ, Slack GW, Mottok A, Sehn LH, Villa D, Kansara R, et al. Impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. Blood. 2016. pp. 2182–2188. doi:10.1182/blood-2015-10-676700

35. Barrans S, Crouch S, Smith A, Turner K, Owen R, Patmore R, et al. Rearrangement of MYC Is Associated With Poor Prognosis in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated in the Era of Rituximab. Journal of Clinical Oncology. 2010. pp. 3360–3365.

36. Li S, Lin P, Fayad LE, Lennon PA, Miranda RN, Yin CC, et al. B-cell lymphomas with MYC/8q24 rearrangements and IGH@BCL2/t(14;18)(q32;q21): an aggressive disease with heterogeneous histology, germinal center B-cell immunophenotype and poor outcome. Mod Pathol. 2012;25

37. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, Castillo JJ, Rajguru S, Yang DT, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. Blood. 2014;124: 2354–2361.

38. Oki Y, Noorani M, Lin P, Davis RE, Neelapu SS, Ma L, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. Br J Haematol. 2014;166: 891–901.

39. Sun H, Savage KJ, Karsan A, Slack GW, Gascoyne RD, Toze CL, et al. Outcome of Patients With Non-Hodgkin Lymphomas With Concurrent MYC and BCL2 Rearrangements Treated With CODOX-M/IVAC With Rituximab Followed by Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015;15: 341–348.

40. Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, Svoboda J, Chong EA, Schuster SJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. British Journal of Haematology. 2015. pp. 504–514. doi:10.1111/bjh.13463

41. Xu W, Zhang X, Liang J, Wang L, Zhu H, Wu W, et al. R-DA-EPOCH improves the outcome over that of the R-CHOP regimen for DLBCL patients below 60 years, GCB phenotype, and those with high IPI, but not for double expressor lymphoma. Hematological Oncology. 2017. pp. 336–337.

42. DH. Magnusson T. R_CHOP versus R_EPOCH: No Difference in Survival for Patients with MYC-rearranged, double or triple hiy DLBCL. Abs presented at EHA 2021.

43. Ferreri AJM, Assanelli A, Crocchiolo R, Ciceri F. Central nervous system dissemination in immunocompetent patients with aggressive lymphomas: incidence, risk factors and therapeutic options. Hematol Oncol. 2009;27: 61–70.

44. Ferreri AJM, Donadoni G, Cabras MG, Patti C, Mian M, Zambello R, et al. High Doses of Antimetabolites Followed by High-Dose Sequential Chemoimmunotherapy and Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Systemic B-Cell Lymphoma and Secondary CNS Involvement: Final Results of a Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol. 2015;33: 3903–3910.

45. Ferreri AJM, Doorduijn JK, Re A, Cabras MG, Smith J, Ilariucci F, et al. MATRix–RICE therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement (MARIETTA): an international, single-arm, phase 2 trial. The Lancet Haematology. 2021. pp. e110–e121. doi:10.1016/s2352-3026(20)30366-5

46. Eyre TA, Djebbari F, Kirkwood AA, Collins GP. Efficacy of central nervous system prophylaxis with stand-alone intrathecal chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with anthracycline-based chemotherapy in the rituximab era: a systematic review. Haematologica. 2020;105: 1914–1924.

47. Warley F, Cristaldo N, Colucci G, Otero V. Recaída en sistema nervioso central en linfoma difuso de células B grandes: estudio de cohorte retrospectiva. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2021;78: 142–146.

48. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, Loeffler M, Pfreundschuh M. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Blood. 2009;113: 3896–3902.

49. Ferreri AJM, Bruno-Ventre M, Donadoni G, Ponzoni M, Citterio G, Foppoli M, et al. Risk-tailored CNS prophylaxis in a mono-institutional series of 200 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. British Journal of Haematology. 2015. pp. 654–662.

50. Eyre TA, Kirkwood AA, Wolf J, Hildyard C, Mercer C, Plaschkes H, et al. Stand-alone intrathecal central nervous system (CNS) prophylaxis provide unclear benefit in reducing CNS relapse risk in elderly DLBCL patients treated with R-CHOP and is associated increased infection-related toxicity. British Journal of Haematology. 2019. pp. 185–194. doi:10.1111/bjh.16070

51. McKay P, Wilson MR, Chaganti S, Smith J, Fox CP, Cwynarski K, et al. The prevention of central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma: a British Society for Haematology good practice paper. Br J Haematol. 2020;190: 708–714.

52. Website. Available: Website. Available: [No title]. [cited 9 Jul 2020]. Available: https://www.cancernetwork.com/review article/how-decide-which-dlbcl-patients-should-receive-cns-prophylaxis

53. Kuitunen H, Kaprio E, Karihtala P, Makkonen V, Kauppila S, Haapasaari K-M, et al. Impact of central nervous system (CNS) prophylaxis on the incidence of CNS relapse in patients with high-risk diffuse large B cell/follicular grade 3B lymphoma. Annals of Hematology. 2020. pp. 1823.

54. Puckrin R, El Darsa H, Ghosh S, Peters A, Owen C, Stewart D. Ineffectiveness of high-dose methotrexate for prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. American Journal of Hematology. 2021. pp. 764–771. doi:10.1002/ajh.26181

55. Jeong H, Cho H, Kim H, Chae H, Lee J-B, Lee K, et al. Efficacy and safety of prophylactic high-dose MTX in high-risk DLBCL: a treatment intent-based analysis. Blood Adv. 2021;5: 2142–2152.

56. 56. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. Journal of Clinical Oncology. 2016. pp. 3150–3156.

57. Wilson MR, Eyre TA, Martinez-Calle N, Ahearne M, Parsons KE, Preston G, et al. Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: an analysis of toxicity and impact on R-CHOP delivery. Blood Advances. 2020. pp. 3586–3593. doi:10.1182/bloodadvances.2020002421

58. Cuccuini W, Briere J, Mounier N, Voelker H-U, Rosenwald A, Sundstrom C, et al. MYC diffuse large B-cell lymphoma is not salvaged by classical R-ICE or R-DHAP followed by BEAM plus autologous stem cell transplantation. Blood. 2012. pp. 4619–4624.

59. Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, Blum KA, Howlett C, Feldman T, et al. Outcomes of Patients With Double-Hit Lymphoma Who Achieve First Complete Remission. J Clin Oncol. 2017;35: 2260–2267.

60. Chen AI, Leonard JT, Okada CY, Gay ND, Chansky K, Fan G, et al. Outcomes of DA-EPOCH-R induction plus autologous transplant consolidation for double hit lymphoma. Leuk Lymphoma. 2018;59:

1884–1889.

61. Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Cumulative incidence of cancer among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. Cancer. 2011. pp. 1089–1096.
62. Carbone A. Emerging pathways in the development of AIDS-related lymphomas. The Lancet Oncology. 2003. pp. 22–29. doi:10.1016/s1470-2045(03)00957-4
63. Little RF, Dunleavy K. Update on the treatment of HIV-associated hematologic malignancies. Hematology. 2013. pp. 382–388. doi:10.1182/asheducation-2013.1.382
64. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. Blood. 2005;106: 1538–1543.
65. Little RF, Pittaluga S, Grant N, Steinberg SM, Kavlick MF, Mitsuya H, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. Blood. 2003;101: 4653
66. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD, Levine AM, Ramos JC, Ambinder RF, et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2010. pp. 3008–3016. doi:10.1182/blood-2009-08-231613
67. Barta SK, Xue X, Wang D, Tamari R, Lee JY, Mounier N, et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. Blood. 2013;122: 3251–3262.
68. Besson C, Lancar R, Prevot S, Algarte-Genin M, Delobel P, Bonnet F, et al. Outcomes for HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma in the modern combined antiretroviral therapy era. AIDS. 2017;31: 2493–2501.
69. Bartlett NL, Wilson WH, Jung S-H, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. Journal of Clinical Oncology. 2019. pp. 1790–1799. doi:10.1200/jco.18.01994
70. Ferreri AJM, Cattaneo C, Lleshi A, Verga L, Allione B, Facchetti F, et al. A dose-dense short-term therapy for human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients with high-risk Burkitt lymphoma or high-grade B-cell lymphoma: safety and efficacy results of the "CARMEN" phase II trial. Br J Haematol. 2021;192: 119–128.
71. Miralles P, Navarro JT, Berenguer J, Gómez Codina J, Kwon M, Serrano D, et al. GESIDA/PETHEMA recommendations on the diagnosis and treatment of lymphomas in patients infected by the human immunodeficiency virus. Med Clin . 2018;151: 39.e1–39.e17.
72. Boué F, Gabarre J, Gisselbrecht C, Reynes J, Cheret A, Bonnet F, et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2006;24
73. Desai J, Mitnick RJ, Henry DH, Llena J, Sparano JA. Patterns of central nervous system recurrence in patients with systemic human immunodeficiency virus-associated non-hodgkin lymphoma. Cancer. 1999;86: 1840–1847.
74. Sarker D, Thirlwell C, Nelson M, Gazzard B, Bower M. Leptomeningeal disease in AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. AIDS. 2003;17: 861–865.
75. Navarro J-T, Vall-Llovera F, Mate J-L, Morgades M, Feliu E, Ribera J-M. Decrease in the frequency of meningeal involvement in AIDS-related systemic lymphoma in patients receiving HAART. Haematologica. 2008;93: 149–150.
76. Bower M, Palfreeman A, Alfa-Wali M, Bunker C, Burns F, Churchill D, et al. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. HIV Med. 2014;15 Suppl 2: 1–92.
77. Hentrich M, Barta SK. HIV-associated Hematological Malignancies. Springer; 2016.
78. Lawn SD, Estée Török M, Wood R. Optimum time to start antiretroviral therapy during HIV-associated opportunistic infections. Current Opinion in Infectious Diseases. 2011. pp. 34–42.
79. Noy A. Optimizing treatment of HIV-associated lymphoma. Blood. 2019;134: 1385–1394.
80. Hübel K, Re A, Boumendil A, Finel H, Hentrich M, Robinson S, et al. Autologous stem cell transplantation for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral and rituximab era: a retrospective study by the EBMT Lymphoma Working Party. Bone Marrow Transplantation. 2019.
81. Alvarnas JC, Le Rademacher J, Wang Y, Little RF, Akpek G, Ayala E, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of the BMT CTN 0803/AMC 071 trial. Blood. 2016;128: 1050–1058.

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.

Los síndromes mielodisplásicos y sus fronteras: de la morfología al NGS

Myelodysplastic syndromes and their boundaries: NGS contribution to morphology

Flores, María Gabriela

Hospital Durand. Servicio de Hematología

mariagabyflores@gmail.com

CONFERENCIA NACIONAL DR. GREGORIO BOMCHIL

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 292-305
Octubre 2021

Palabras claves: síndromes mielodisplásicos, síndromes de superposición SMD/NMP, hematopoyesis clonal.

Keywords: mielodysplastic syndromes, MDS/MPN overlap syndrome, clonal hematopoiesis.

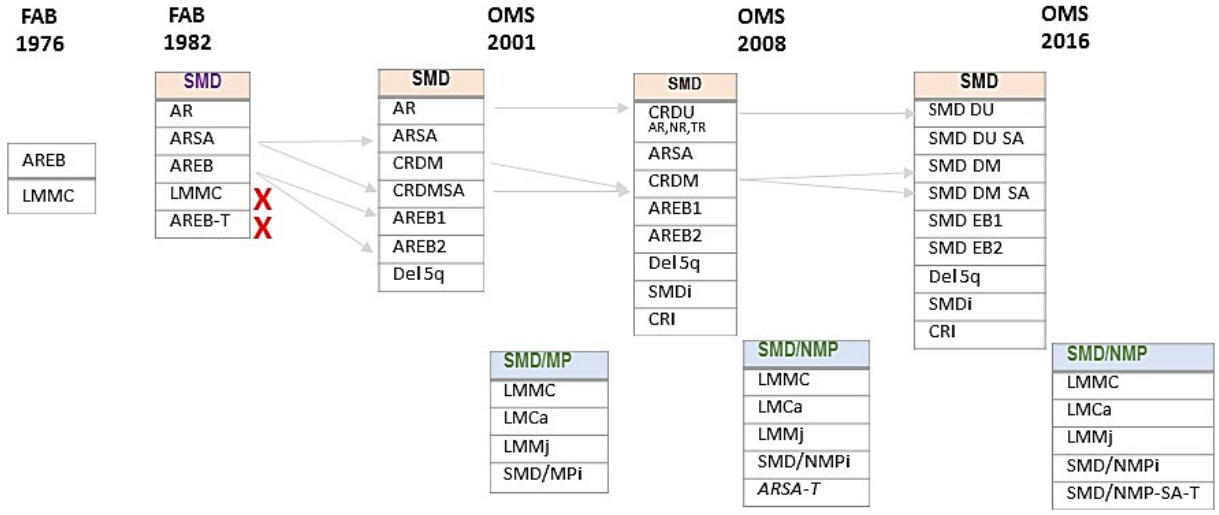
Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales caracterizados por hemopoyesis ineficaz, displasia morfológica, citopenias y riesgo variable de evolución leucémica. Desde su primera clasificación en 1982 por el grupo FAB, hace ya casi 4 décadas, hasta la clasificación de la OMS publicada inicialmente en 2001 y actualizada en 2008 y 2016, las características que definen las mismas son y han sido principalmente las alteraciones morfológicas. Sólo en dos subtipos la OMS ha podido integrar características biológicas que las distinguen: el SMD con del 5q y, más recientemente, la mutación en el gen del empalmosoma SF3B1 asociada con la presencia de sideroblastos en anillo.

En 2001 la OMS introdujo el concepto de síndromes de superposición, (SMD/NMP) para entidades con características proliferativas y displásicas, donde entonces ubicó a la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), junto a la leucemia mieloide crónica atípica (LMCa), la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMj) y una forma inclasificable (SMD/NMPi). En 2008 reconoce como provisoria la anemia sideroblástica con trombocitosis, hoy denominada SMD/NMP con sideroblastos en anillo y trombocitosis (SMD/NMP-SA-T) y ya aceptada como entidad definida. Los pacientes con anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T) por la FAB, reclasificaron como leucemia mieloide aguda (LMA) al bajar el límite de blastos del 30 al 20%[1,2].

El conocimiento de la biología de estas entidades avanzó enormemente en las últimas dos décadas y, principalmente, en los últimos años, a partir de la incorporación de las técnicas de NGS al estudio de los SMD[3,4]. La patogénesis de los SMD, sin embargo, es muy compleja, debido a la gran heterogeneidad genómica. Ningún gen individual esta mutado con una frecuencia mayor al 30%. Las mutaciones en el grupo de genes del empalmosoma (maquinaria de corte y empalme), y metilación del ADN son las más frecuentes y más tempranas, 50% y 35% respectivamente, y contribuyen al desarrollo y no a la progresión de los SMD. Otras incluyen modificado-

Figura 1. Evolución de las clasificaciones de los SMD



res de la cromatina y reguladores transcripcionales. Mutaciones que afectan vías de señalización y algunas más típicas de LMA aparecen más tardíamente y contribuyen a la transformación[5]. Además, es muy importante el orden de adquisición y la cooperación entre las mutaciones, y esto también contribuye a su gran heterogeneidad[6]. La aplicación de estos estudios a grandes poblaciones de personas sin hemopatías revelaron, además, la existencia de mutaciones somáticas en genes líderes (genes drivers) asociados a neoplasias mieloides en el compartimiento de las células madre hematopoyéticas (SCH), acuñándose luego el término de hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP)[7-9].

Las SMD son enfermedades clonales y muchas de sus características clínicas, morfológicas y genéticas son compartidas con otras neoplasias mieloides. Los límites entre ellas son muchas veces arbitrarios y no necesariamente reflejan diferencias biológicas. Varias condiciones benignas y malignas pueden mostrar características morfológicas similares a los SMD y se hace necesario establecer diagnósticos diferenciales[10].

Entre estos cuadros fronterizos se incluyen por un lado las neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, (SMD/NMP) que agregan a las características displásicas otras proliferativas, y en otro extremo los SMD hipoplásicos, con características similares a la aplasia medular. Por otro lado, en lo que podría ser un continuo en su evolución, se sitúan condiciones pre-SMD, con citopenias y mutaciones somáticas, pero sin criterio diagnóstico de SMD, y en el otro extremo, subgrupos con aumento progresivo de blastos, que van hasta la transformación en una leucemia secundaria[10,11]. Todas estas situaciones, cuyos límites son a veces imprecisos, pueden tener implicancias pronósticas y terapéuticas particulares.

Analizar estas fronteras, a la luz de los grandes avances en el conocimiento de la biología subyacente, va a permitir optimizar el diagnóstico, y también planear para un futuro cercano opciones terapéuticas teniendo en cuenta las vulnerabilidades biológicas particulares que subyacen en estos cuadros.

SMD hipoplásico (SMDh) y anemia aplásica (AA)

Un paciente pancitopénico, con una médula ósea hipocelular, más aún si es un adulto mayor, nos presenta un escenario donde el diagnóstico de SMDh y AA se pueden superponer, y es a veces muy difícil diferenciar estos cuadros[10]. En la etiología de la AA hay una activación anormal del sistema inmune que lleva a la destrucción de las SCH y de los progenitores hematopoyéticos. Cursa con activación de linfocitos T citotóxicos y liberación de citoquinas, entre ellas TNFα e INFγ que causan la destrucción de las SCH principalmente por apoptosis mediada vía Fas. Hay desviación hacia Th1, incremento de Th17, y disminución de linfocitos T reguladores (Treg)[12,13]. En su evolución, aproximadamente un 10-15% de los pacientes con AA pueden progresar a SMD a los 10 años. Hoy sabemos que pacientes con AA pueden presentar mutaciones somáticas clonales[14], pero, aunque algunos autores aceptan la presencia de algunas alteraciones citogenéticas como +8 dentro de este cuadro, otros creen que en una AA típica el cariotipo debe ser normal[15].

Los SMD, por otra parte, se caracterizan por la expansión de clones que adquieren una ventaja de crecimiento sobre la hemopoyesis normal. Esto suele ocurrir, en un microambiente inflamatorio con activación de la inmunidad innata, donde la muerte celular inflamatoria -piroptosis- es responsable de la hemopoyesis ineficaz y de muchas de sus características fenotípicas[16]. Estas alteraciones más evidentes en estadíos tempranos también se acompañan de cambios en las poblaciones de linfocitos T, con aumento de Th17 y activación de T oligoclonales, citotóxicos[17]. Entre un 10-20% de los SMD pueden cursar con una médula hipocelular, un problema que se ve favorecido además por la disminución de la celularidad inherente a la edad. Los SMDh comparten con los SMD la ventaja de crecimiento selectiva de clones mutados, pero en forma similar a la AA sufren la destrucción inmune de los progenitores en la médula ósea, mediado principalmente por la activación de linfocitos citotóxicos. A diferencia de la AA, en SMDh suelen detectarse niveles más elevados de IL6, IL-1ra, TGFβ y otras citoquinas[18]. Comparten características clínicas y morfológicas de ambos cuadros: con SMD la displasia, las alteraciones genéticas y las citopenias, y con la AA la hipocelularidad y la autoinmunidad[17]. Las dificultades para realizar un diagnóstico diferencial se incrementan, ya que la displasia es difícil de evidenciar en una médula muy pobre, el citogenético a veces no desarrolla y, por otra parte, como vimos, algunos pacientes con AA pueden presentar mutaciones en genes mutados recurrentemente en SMD[10,14].

Los SMDh se definen por una celularidad menor al 25%, o por una celularidad inapropiadamente reducida para la edad. No se encontraron diferencias clínicas o evolutivas en subgrupos mayores o menores de 65 años definidos por esos dos parámetros, sugiriendo que esta combinación de 2 criterios puede utilizarse para definir SMDh[19]. La mayoría de SMDh clasifican como SMD con displasia uni o multilínea y poseen un IPSS de bajo riesgo, son más jóvenes, con citopenias más severas y menos alteraciones citogenéticas que los SMD clásicos. Tienen menos riesgo de evolucionar a leucemia aguda, mejor sobrevida y presentan mayor respuesta al tratamiento inmunosupresor. La dismegacariopoyesis y la disgranulopoyesis severa, así como también la presencia de blastos, de sideroblastos en anillo y de fibrosis han probado ser alteraciones muy específicas de SMD[19].

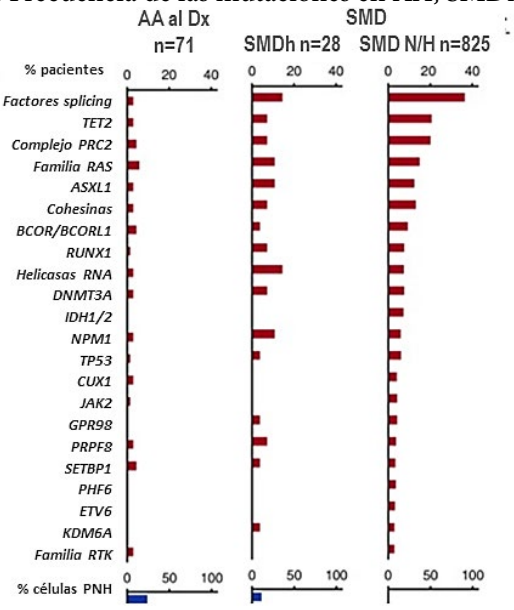
Con técnicas modernas es posible demostrar hematopoyesis clonal en aproximadamente la mitad de los pacientes con AA y su frecuencia es mayor en pacientes con larga evolución. Algunas mutaciones afectan genes que pueden conferir un escape al ataque inmunológico como *PIGA*, o la disomía uniparental del brazo corto del cromosoma 6 (6pUPD), locus del HLA. En 1/3 de los pacientes, en cambio, las mutaciones afectan genes líderes como los comúnmente afectados en neoplasias hematológicas tales como *DNMT3A* o *ASXL1* entre otros. Las mutaciones en *BCOR/BCORL1* y *PIGA* suelen mantenerse estables en el tiempo y predicen mejor respuesta al tratamiento inmunosupresor y mejor pronóstico[14,20]. DNMT3A, ASXL1 y otros son más frecuentes a mayor edad, tienden a mostrar expansión del clon con el tiempo y se asocian a peor pronóstico, con evolución más rápida a SMD/LMA[14]. Estas mutaciones también son comunes en el CHIP, sugiriendo una relación con el envejecimiento en términos de mecanismos de selección[20].

Los pacientes con SMDh tienen un perfil de mutaciones intermedio entre la de los SMD y AA. Tienen menor prevalencia de las mutaciones más altamente específicas de SMD como las del empalmosoma, cohesinas o las co-mutaciones que involucran *TET2, DNMT3A* y *ASXL1*, aunque esta prevalencia es significativamente mayor que en AA (Figura 2). También difieren en el tamaño del clon y número de mutaciones, menor que SMD pero mayor que AA[17,19,21].

Bono y col desarrollaron un índice diagnóstico para discriminar SMDh de fallas de MO no malignas, basados en variables citológicas e histológicas y lo denominaron índice-h. Dos de estos criterios (blastos ≥5% y sideroblastos en anillo ≥15%) son características bien definidas de SMD y las incorporaron para que el índice pueda ser aplicable a todos los pacientes con médula hipocelular. Luego integraron la información de las alteraciones citogenéticas y moleculares en un índice cito-histológico/genético (índice -hg. Tabla 1). Aplicando el índice discriminaron 2 grupos, uno con ≥ 2 puntos, más consistente con neoplasia mieloide, y el otro con características más consistentes con fallo medular no maligno, ambos con una diferencia significativa en el riesgo de progresión blástica. De esta forma los SMDh parecieran ser un grupo heterogéneo de entidades a lo largo de un espectro, más que un grupo homogéneo definido entre 2 entidades[19].

Aproximadamente entre un 10-40% de los pacientes con SMDh pueden progresar en 5 años a LMA, ries-

Figura 2. Frecuencia de las mutaciones en AA, SMDh y SMD



Adaptado de Negoro. Blood 2017[21]

Tabla 1. Índice- hg[19]

Variables citológicas e histológicas		**Ptos**
Blastos en MO y/o células CD34+	3-4%.	1
	≥5%	2
Fibrosis grado 2-3		1
Dismegacariopoyesis		1
Co-criterio		
Sideroblastos en anillo	5-14%	1
	≥ 15%	2
Disgranulopoyesis severa		1
Cariotipo (Co-criterio)		
Alteración específica definida por OMS 2016		2
Mutación somática (Co-criterio)		
Patrón específico de mutaciones[a]		1

[a] Definida por Malcovati (mutaciones en genes del empalmosoma y co-mutaciones afectando TET2, DNMT3A, o ASXL1)

go asociado a la presencia de alteraciones genéticas o moleculares desfavorables. Este comportamiento es intermedio entre la AA y los SMD no hipoplásicos. El sistema inmune proinflamatorio de los SMDh, lejos de ser un espectador inocente, favorecería la progresión clonal acelerando con sus citoquinas inflamatorias y mediadores proapoptóticos la muerte de los progenitores normales de la MO y seleccionando aquellos clones mutados con ventaja proliferativa[17].

No debe confundirse, por otra parte, los SMDh, con los cuadros de fallas medulares congénitas como Fanconi, o individuos con mutaciones de **GATA2, DDX41** o de genes del complejo de telomerasa, muchos de los cuales pueden tener una fase de citopenias y médulas hipocelulares y evolución posterior a SMD o LMA.

Síndromes de superposición SMD/NMP

Otra frontera de los SMD está representada por los SMD/NMP. Las cinco entidades y sus características principales se detallan en la tabla 2. Estos comparten la presencia de citopenias y displasia celular junto con rasgos proliferativos que se manifiestan por recuentos elevados de una o más líneas mieloides y

Tabla 2. SMD/NMP

Subtipo	Sangre periférica	M.O	Características clínicas	Moleculares más frecuentes
LMMC	Monocitos ≥1 x 10^9 /L Monocitos ≥ 10% Blastos <20% ***- LMMC 0: <2%*** ***- LMMC 1: 2-4*** ***- LMMC 2: ≥ 5***	Blastos < 20% ***< 5%*** ***5-9%*** ***10-19%***	Mediana de edad: 73 años Mediana SV: 20-40 meses LMMC-mp y LMMC 2: < SV Evolución a LMA: 15-30% Clínica: LMMC-md: citopenias, LMMC-mp: + esplenomegalia, St constitucionales, proliferac.	***TET2: 60%,*** ***SRSF2: 50%*** ***ASXL1: 40%*** *NRAS: 15-20%* *CBL: 15%,* *RUNX1: 15%,* *SETBP1: 15%*
LMCa	Leucoc ≥13 x 10^9 /L Blastos <20% Prec. mieloides ≥10% basófilos < 2% monocitos < 10% Displasia granulocítica	Blastos < 20%	Edad: 6ta-7ma década Mediana SV: 22 meses Evolución a LMA: 30-40%	TET2: 15% ASXL1: 30%-69% ***SETBP1: 15%-48%*** ***ETNK1: 15%-33%***
LMMJ	Monocitos ≥1 x 10^9 /L Blastos <20% Hb fetal elevada	Blastos < 20%	Edad: 75% < 3 años Mediana SV: 10-12 m. Evoluc a LMA rara	> 90% tiene alterac vías del **RAS/MAPK** BCR/ABL negativo.
SMD/NMP-I	Leucoc ≥13 x 10^9 /L o Plaq. ≥ 450 x 10^9 /L Blastos <20% Morfología SMD	blastos < 20% Morfolog. SMD	Muy heterogénea Mediana de edad: 70 años Mediana de SV: 12-28 meses Evolución a LMA: desconocida	*TET2- 15%* *SRSF2- 37%* *ASXL1 - 53%* *SETBP1- 20%* *JAK2V617F- 15%*
SMD/NMP-SA-T	Anemia refractaria Plaq. ≥ 450 x 10^9 /L Sideroblastos en anillo ≥15%	Blastos < 5%	Mediana de edad: 74 años Mediana SV :76-128 meses Evolución a LMA: < 5% Clínica: anemia, trombocitosis, > riesgo de trombosis	***SF3B1m*** *~85%* ***JAK2m*** *~ 50% o (CALR, MPL <5%)* *DDNMT3A, ASXL, TET2 (15, 20 y 25%)*

Reordenamientos de PDGFRA, PDGFRB, o FGFR1, o PCM1-JAK2 deben ser negativos en las 4 categorías de SMP/NMP de adultos. SMD/NMP-SA-T, además debe ser negativo para del(5q),t(3;3)(q21;q26) inv.(3)(q21q26)[1]

esplenomegalia. Estos desórdenes a nivel molecular presentan en general, mutaciones del empalmosoma o de los reguladores epigenéticos vinculados a la displasia morfológica, junto con mutaciones en genes asociados a vías de señalización de factores de crecimiento.

La **LMMC** es la más frecuente y su prevalencia es de aproximadamente un 10% de los casos de SMD. Se define por la presencia de monocitosis relativa y absoluta (≥ 10% de los leucocitos y ≥ 1.000/mm³) persistente por más de 3 meses, en ausencia de criterios diagnósticos de otras neoplasias mieloides o causas reactivas. La anemia es frecuente y la displasia variable. Según el recuento de leucocitos se divide en LMMC proliferativa (≥13 x 10^9/L) o LMMC displásica cuando es menor. Se clasifica en LMMC 0, 1 o 2 de acuerdo a la cantidad de blastos en MO y SP. Los promonocitos cuentan como blastos[22].

Aproximadamente ¾ partes de los pacientes tienen mutaciones en *TET2, SRSF2* y *ASXL1* y éstas son las mutaciones fundadoras en aproximadamente el 60% de los casos[23]. La mutación bialélica de *TET2*, o la co-mutación de *TET2* y *SRSF2* (que es altamente característica de LMMC) desvían la hematopoyesis hacia la monocitosis, y la adquisición posterior de mutaciones en la vía del RAS (*NRAS, KRAS, CBL, PTPN1* y *NF1*) y también en JAK2 (10%) dan lugar a las formas proliferativas. Estas últimas, que afectan genes de las vías de señalización de factores de crecimiento y resultan en la hiperactivación de la vía RAS/MAPK, están presentes en la mitad de los pacientes y discriminan entre las formas displásicas y proliferativas[24].Las mutaciones en *RUNX1, SETBP1, DNMT3A, SF3B1* y *ASXL1* se asocian más a la forma displásica[25]. La presencia de JAK2 mutado (10%) no altera la sobrevida, la evolución a LMA o el riesgo de trombosis[22] pero obliga al diagnóstico diferencial con neoplasias mieloproliferativas con monocitosis. Las mutaciones en

TP53 son poco frecuentes y las mutaciones en *SF3B1* se observan en 10% de los pacientes. TET2 mutado en ausencia de *ASXL1* se asocia a mejor pronóstico y respuesta a hipometilantes[24,25]. El citogenético está alterado en 30%. La LMMC es una enfermedad asociada al envejecimiento, más del 70% de los pacientes tiene mutaciones en más de 2 genes típicos del CHIP, lo que sugiere que la acumulación estocástica de un número suficiente de mutaciones asociadas al envejecimiento promueven la transformación en una hemopoyesis desviada al linaje mielomonocítico[22,24].

En LMMC los monocitos que proliferan son del subtipo cásico (CD14+ / CD16-) y constituyen típicamente más del 94% de los monocitos en sangre periférica. Este patrón es muy útil para diferenciarlos de otras monocitosis reactivas o clonales, aunque algunos falsos negativos pueden observarse cuando existen fenómenos inflamatorios asociados[26]. Estos monocitos producen un entorno inflamatorio con niveles altos de FNTα, IL6, IL8 y otras citoquinas[27]. La hipersensibilidad al GM-CSF se observa en más del 90% de las muestras[28]. Un 20% de los pacientes presentan en MO agregados de células dendríticas plasmocitoides CD123+, frecuentemente asociados a mutaciones del RAS y a un pronóstico más desfavorable[29]. Las formas proliferativas, el exceso de blastos, la dependencia transfusional y los cariotipos complejos, alteraciones del cr7, o trisomía 8, se asocian a peor pronóstico y forman parte del índice CPSS. Otros índices moleculares incorporan junto a parámetros clínicos mutaciones de mal pronóstico como ASXL1 (Índice Molecular de la Clínica Mayo, el índice GFM del grupo franco fono) y el CPSS molecular incorpora mutaciones en *ASXL1, RUNX1, NRAS* y *SETBP1*[30].

El único tratamiento curativo es el TCPH, pero muy pocos pacientes son candidatos, y los hipometilantes no han mostrado un impacto significativo en modificar el tamaño del clon o la evolución, aunque pueden mejorar transitoriamente las citopenias y revertir la alteración de las subpoblaciones de monocitos, a través de modificaciones epigenéticas[31]. Nuevos tratamientos son necesarios, y están en desarrollo contemplando las características biológicas que se están conociendo. Los nuevos blancos explorados incluyen como objetivos modular vías de señalización de las citoquinas, inhibiendo GM-CSF (lenzilumab), CD123 expresado en las células dendríticas plasmocitoides y en los blastos (tagraxofusp), la vía de JAK/STAT (ruxolitinib), o también interfiriendo las vías del RAS, dada su elevada participación en las formas proliferativas y en la evolución a leucemia[32].

Hay un cuadro recientemente descripto que se ha denominado **LMMC oligomonocítica.** Se trata de un subgrupo de pacientes que tienen una monocitosis ≥ al 10% pero con monocitosis absoluta entre 500 y 1000/mm^3[33] y que hoy son clasificados como SMD o NMP/SMD. Estos monocitos comparten las mismas características inmunofenotípicas que los monocitos de la LMMC y su perfil molecular es similar, aunque con menor frecuencia de mutaciones y menos mutaciones en las vías del RAS. En una serie de 44 pacientes, comparados con LMMC, aquéllos eran más jóvenes, presentaban más frecuentemente fibrosis en MO y 38% evolucionaron a LMMC típica[34]. Son considerados como una fase temprana de LMMC, y sería importante ver qué lugar tendrán en la próxima revisión de la OMS.

El **SMD/NMP con sideroblastos en anillo y trombocitosis (SMD-SA-T)** es el segundo en frecuencia de este grupo. Los pacientes tienen características típicas del SMD con sideroblastos en anillo, anemia con displasia eritroide, con o sin displasia multilínea, menos de 1% de blastos en SP y menos de 5% en médula ósea, sideroblastos en anillo ≥ 15%, asociado a trombocitosis persistente ≥ 450 x 10^9/L. Hay proliferación de megacariocitos grandes y atípicos similares a los que se observan en las NMP Phi negativas[35]. Las mutaciones más frecuentes son *SF3B1* ~85%, *JAK2* ~50%, mutaciones en genes de CHIP (*TET2* ~25%, *ASXL1* ~20%, *DNMT3A* ~15%) y *SETBP1* ~10%. A diferencia de la trombocitemia esencial (TE) son poco frecuentes las mutaciones en *MPL* (1-3%) o *CALR* (0-3%)[36]. La mutación de *SF3B1* es casi siempre la mutación ancestral o en pocos casos secundaria a *DNMT3A* (5%) que es siempre ancestral[37]. El componente proliferativo se adquiere posteriormente y a diferencia de otras entidades de este grupo, no suelen presentar mutaciones del RAS. Aproximadamente la mitad de los casos co-expresan *SF3B1* y J*AK2V617F*, y la mayoría de los *SF3B1* no mutados tienen mutación de *JAK2* y *ASXL1*. El cariotipo es normal en más del 80% de los pacientes. La sobrevida es algo mejor que la de SMD-SA-DU e inferior a la TE. Los factores que se asocian a peor sobrevida son el cariotipo patológico, mutaciones en *ASXL1/SETBP1* y niveles muy bajos de hemoglobina[36].

El manejo de los síntomas es similar a los SMD de

bajo riesgo, pero la incidencia de trombosis es mayor y similar a la TE y pueden requerir tratamiento citorreductor o antiagregantes plaquetarios. Un análisis retrospectivo del estudio MEDALIST, presentado en ASH 2020, sobre 14 pacientes con SMD/NMP-SA-T que recibieron luspatercept vs 9 placebo, se observó independencia transfusional en 64.3% vs 22%[38].

La **leucemia mieloide crónica atípica (LMCa)** es un SMD/NMP poco frecuente, se estima en 1-2% de la incidencia de la LMC. Su pronóstico es más desfavorable y se asocia a un alto riesgo de transformación a LMA. Se presenta con características similares a la LMC, con leucocitosis neutrofílica y precursores granulocíticos inmaduros circulantes ≥10%, pero a diferencia de la misma, los basófilos son <2%, presenta habitualmente una marcada displasia granulocítica y en menor proporción de los otros linajes. La displasia granulocítica se manifiesta por la presencia de hiposegmentación, Pelger Hüet, hipogranularidad y puede observarse una alteración denominada *"clumping"* anormal de la cromatina. Suele cursar con anemia y a veces trombocitopenia. Estas características la diferencian también de la leucemia neutrofílica crónica (LNC) que cursa con altos recuentos de glóbulos blancos pero con un menor porcentaje de granulocitos inmaduros (< 10%), sin blastos y sin displasia granulocítica (Tabla 2)[25,35]. No tiene un perfil mutacional único. Las mutaciones más comunes -y más ancestrales- son S*ETBP1, ASXL1* (la más frecuente), *SRSF2, TET2*. Las mutaciones en *SETBP1* (~30%) y *ETNK1* (~10%) se consideran las más características. Mutaciones del N/K-RAS están ligadas a la progresión. Otras como *CBL* y *EZH2* son menos frecuentes, y la presencia de *CSFR3* mutado (<10%) obliga a descartar LNC. Se encuentra cariotipo alterado en 43% de los casos, siendo más frecuente trisomía 8: 17%, −7/del(7q): 6-8% y cariotipo complejo: 4-8%. S*ETBP1*m se asocia a leucocitosis, -7/del(7q) e i(17)(q10)[39,40]. Patnaik, en una serie de 25 pacientes, encontró que la edad avanzada, la anemia severa y la presencia de *TET2*m tuvieron valor pronóstico, proponiendo, en base a esos parámetros, un índice pronóstico[40] no validado aún.

En una serie de 65 pacientes del MD Anderson, las mejores respuestas se observaron con hipometilantes aunque fueron de muy corta duración. Ruxolitinib solo o asociado no mostró ventajas significativas. El TCPH fue el único tratamiento asociado a mejores resultados. La edad, el recuento de plaquetas, los blastos y los niveles de LDH fueron predictores independientes de sobrevida. Los autores comentan que mutaciones en vías del RAS/MAPK podrían ser responsables de la transformación y resistencia al tratamiento y esto es importante al considerar futuras combinaciones con agentes como los inhibidores de BCL2, por la conocida asociación de esta mutación con la resistencia a estos tratamientos[41]. En esta patología los estudios de NGS podrían ser útiles para confirmar clonalidad, sobre todo en casos con características proliferativas leves y comorbilidades inflamatorias que pudieran simular una leucocitosis reactiva, y podrían colaborar identificando vías asociadas desreguladas a fin de proponer futuras terapias personalizadas[42].

El **SMD/NMP inclasificable** es el grupo más heterogéneo y peor definido, ya que incluye todos aquéllos que no han cumplido los criterios de los grupos anteriores. Tiene alteraciones displásicas y proliferativas, una o dos citopenias y leucocitosis ≥13 x 10^9 /L y/o plaquetas ≥ 450 x 10^9/L. Los blastos son menores del 20% y no debe cumplir criterios para LMC Phi+ ni otra NMP. (Tabla 2). Las características clínicas y la historia natural no están tan bien definidas debido a la heterogeneidad de estos pacientes, sin embargo el pronóstico desfavorable ha sido reportado en varias series[35,39]. Las mutaciones descriptas más frecuentes incluyen *ASXL1* (40%), *JAK2* (25%), *TET2* (25%), *SRSF2* (25%), *EZH2* (20%), *U2AF1* (16%) y *RUNX1* (15%)[37]. Palomo estudió 106 pacientes inclasificables e identificó diferentes perfiles moleculares dentro de este grupo, que recapitulaban y se asociaban significativamente con otras entidades de los SMD/NMP. Gran parte de los casos (61%) pudieron ser categorizados en 5 subtipos moleculares[39]:

- LMMC-símil (presencia bialélica de *TET2, TET2/SRSF2* o *RUNX1/SRSF2*),
- LMCa-símil (presencia de alguna de estas combinaciones: *ASXL1/SETBP1*, *SETBP1/SRSF2*, *ASXL1/EZH2, RUNX1/EZH2*),
- SMD/NMP-SA-T símil (mutación de *SF3B1* sola o combinada con *DNMT3A* o *JAK2*, o *DNMT3A/JAK2*),
- TP53' (presencia de mutación de *TP53*) y
- otras.

Estos subtipos tuvieron alteraciones hematológicas acordes al grupo fenotípico como ser leucocitosis (LMCa símil), sideroblastos en anillo (SMD/NMP-

SA-T símil) o aumento del recuento de monocitos (LMMC-símil). Algunos de estos podría clasificarse como una LMMC oligomonocítica con monocitos entre 500 y menos de 1000/mm³. Los del grupo TP53 tuvieron mayor porcentaje de blastos, y otros caracterizados con trombocitosis correlacionaron con la presencia de JAK2. Estos grupos tuvieron diferencias en la sobrevida que semejaban el subtipo correspondiente, siendo aquéllos con TP53 mutado los de peor pronóstico(39). Estos podrían ser casos pertenecientes a estos subgrupos, pero que no alcanzan a cumplimentar los criterios diagnósticos de la OMS. Futuros estudios serán necesarios para confirmar estos resultados y lograr una mejor clasificación y pronóstico de estos pacientes.

La **leucemia mielomonocítica juvenil (LMMj)** es una neoplasia pediátrica rara que es considerada hoy como una rasopatía. Se caracteriza por una proliferación granulocítica y monocítica excesiva, e hipersensibilidad a GM-CSF. Habitualmente los pacientes se presentan con síntomas constitucionales, hepatoesplenomegalia, leucocitosis, monocitosis, grados variables de anemia, trombocitopenia, cuadro leucoeritroblástico y Hb fetal elevada. La edad de diagnóstico va desde un mes hasta la adolescencia pero el 75% de los casos ocurren en menores de 3 años y su curso en la mayoría de los casos es agresivo[35,39,43]. Aunque las características morfológicas puedan ser similares a la LMMC, LMMj difiere por su patogenia característica tan específica, ya que, ya sea por mutaciones somáticas o germinales, más del 90% tiene alterado alguno de los genes de la vía del RAS-MAPK[43,44]. Las alteraciones se encuentran en uno de estos 5 genes *PTPN11, NRAS, KRAS, NF1* o *CBL*, lo que define subtipos diferentes. Tres de ellos *PTPN11, NRAS* y *KRAS* se caracterizan por mutaciones somáticas con ganancia de función, y se presentan en chicos no sindrómicos, mientras que los otros 2 subtipos tienen mutaciones germinales en *NF-1* y *CBL* que predisponen a LMMj. Aproximadamente un 15% de los pacientes pueden presentar remisiones espontáneas, sobre todo algunos subtipos con mutaciones germinales en *CBL* y *PTN11*, lo que hace necesario poder identificarlos. La adquisición secundaria de *ASXL1, SETBP1* y *JAK3* son eventos tardíos y se asocian a progresión y peor sobrevida[44]. Más recientemente se ha descripto que el patrón de metilación se asocia a subtipos con diferente pronóstico[25,39,44].

El manejo va desde la observación atenta hasta el TCPH realizado en etapas tempranas, siendo éste necesario para la mayoría de los pacientes. Una mejor comprensión de la genómica y de las alteraciones epigenéticas será de gran ayuda para tomar decisiones correctas y diseñar estrategias terapéuticas[44].

Como conclusiones se puede decir que los SDM/NMP se diagnostican con ayuda de características morfológicas definidas por la OMS. Aunque no hay sustituto para la morfología, el advenimiento de las técnicas de NGS ha definido patrones moleculares para estas neoplasias, permitiendo su integración al algoritmo diagnóstico. No hay mutaciones o alteraciones citogenéticas únicas para estas entidades. Sin embargo, en el contexto de cambios morfológicos apropiados, estas alteraciones pueden apoyar el diagnóstico, ayudar al pronóstico y a los tratamientos diana.

SMD Y LMA secundaria

Otra área de superposición se plantea entre los SMD con exceso de blastos y las leucemias secundarias. Inicialmente, según la clasificación FAB, los pacientes que tenían entre 20-29% de blastos eran clasificados como anemias refractarias con exceso de blastos en transformación (AREB-T), pero en 2001, la OMS, teniendo en cuenta las características de este grupo de pacientes, bajó el límite para definir leucemia a 20%[1]. Sin embargo, este límite, como el previo, son arbitrarios y no reflejan entidades biológicamente diferentes. No es claro que pacientes con 10-19% de blastos tengan diferencias sustanciales con este grupo de 20-29%, y varios autores proponen que habría que unificarlos bajo el término de leucemias oligoblásticas[10]. El desafío sería poder identificar aquellos pacientes con SMD que están destinados a progresar, de aquéllos otros que, aunque puedan tener exceso de blastos, permanecerán estables.

La dinámica de la evolución clonal que subyace la progresión es un proceso complejo y comprende la adquisición de nuevas mutaciones y/o la expansión de subclones pre-existentes[45]. Makishima, en un estudio sobre un gran número de pacientes, identificó mutaciones que se encuentran con mayor frecuencia en SMD de riesgo alto vs bajo riesgo tales como *TET2, RUNX1, ASXL1, STAG2, TP53, GATA2, KRAS* y *ZRSR2*. Muchas de ellas pertenecen al grupo de factores de transcripción o reguladores epigenéticos, suelen ser mutaciones más tempranas y las

denominó mutaciones tipo II. Otras, en cambio, denominadas tipo I, afectan vías de señalización como *FLT3, PTPN11, NRAS*, o son mutaciones comúnmente encontradas en LMA como *NPM1, IDH1, IDH2* y *WT1*, se adquieren más tardíamente, suelen ser subclonales y se asocian a una rápida progresión a LMA[6]. Mutaciones en estos genes pueden ser identificados como subclones en SMD de alto riesgo, y su tamaño se asocia al tiempo de transformación, sugiriendo que en muchos casos es la expansión de clones la que determina la transformación. Estas mutaciones se han descripto en pequeños subclones incluso en 1/3 de los pacientes con SMD de bajo riesgo, preanunciando su eventual progresión[45]. Por otra parte, no todas las mutaciones a lo largo de un gen tienen las mismas consecuencias. *DNMT3*, esta mutado muy frecuentemente en CHIP, pero la mutación $DNMT3^{R882}$ tiene una función negativa dominante y un alto poder de transformación. Representa la mitad de las mutaciones de este gen cuando *DNMT3A* se encuentran en LMA. Esta variante suele ser infrecuente en SMD de bajo riesgo y su hallazgo es considerado un signo de mal pronóstico[46]. Shiozawa evaluó la expresión de genes en células CD34+, e identificó dos subgrupos diferentes. Uno caracterizado por la expresión de genes asociados a la diferenciación eritroide y megacariocítica (EMK) y otro asociado a progenitores mieloides inmaduros (PMI). El subgrupo EMK se asoció a mutaciones de *SF3B1* y presentó una sobrevida más larga, mientras que el subgrupo PMI se asoció a mayor porcentaje de blastos, más plaquetopenia y a mutaciones tipo I, en concordancia con los hallazgos de Makishima. La sobrevida de estos pacientes fue peor, y todos los pacientes que evolucionaron a LMAs pertenecían a este grupo. Se encontró sobre-expresión de genes de vías de señalización en coincidencia con la mayor frecuencia de mutaciones en *NRAS, KRAS, PTPN11* y *FLT3* que acompañan a la transformación, mientras que otros genes que participan en la reparación del ADN o en el metabolismo se encontraron deprimidos. Es interesante que el valor pronóstico de estos 2 subgrupos se mostró independiente del número de blastos. El programa transcripcional alterado puede preceder y predecir los cambios morfológicos y la expansión clonal[47].

Las diferencias en el perfil de mutaciones y la carga alélica que existe entre los SMD y las LMA se atenúan o desaparecen cuando se comparan SMD con exceso de blastos (SMD-EB) y las LMA secundarias (LMAs), sugiriendo que ambos subgrupos son parte del espectro de una misma enfermedad. Si bien la carga alélica aumenta desde SMD a una LMA, no hay cambios significativos cuando se comparan aquéllos con recuentos mayores o menores de 20% de blastos. Las tasas de RC y sobrevida también fueron similares entre los SMD-EB y LMAs[48]. Como ejemplos, las mutaciones en empalmosomas fueron más frecuentes en SMD que LMA 48% vs 29%, *(p<0.001)*, pero esta diferencia fue mucho menor entre SMD-EB y LMAs 35% vs 32%, *(p:0.74)*. También la mutación de TP53 fue mayor en SMD que LMA 30% vs 16%, (p<0.004), pero disminuyó al comparar SMD-EB y LMAs 39% y 29% (p=0.19) y las mutaciones en *NPM*,- que son poco frecuentes en SMD-, se observaron en 6% en SMD-EB, y este valor fue más cercano al 13% *(p:0.17)* de las LMAs que al 41% observado en LMA de novo *(p<0.001)*[49]. Estey comparó pacientes con LMA y SMD-EB2, clasificados por sus antecedentes en de novo o secundarios (a enfermedad hematológica o a tratamiento). Observó que la sobrevida global, la sobrevida libre de eventos y la RC/RCi de ambos grupos fueron similares cuando ajustaban por edad, PS, LMAs (por antecedente clínico), la clasificación ELN 2017 y el tratamiento recibido, incluyendo TCPH. Se destaca que en esta serie un elevado porcentaje de pacientes con SMD-EB2 (68%) recibieron tratamientos intensivos y 45% TCPH, porcentajes mayores a otros centros. No obstante, el impacto de las variables ELN, TCPH, edad, PS y LMA secundaria fue mayor que el efecto de clasificar como LMA o SMD-EB. Los autores sugieren que un porcentaje de blastos es un número arbitrario que no debería suponer una separación estricta entre los SMD con aumento de blastos y las LMAs, separación que limita por otro lado el acceso a protocolos de investigación con nuevas drogas que pudieran beneficiar en forma similar a estas entidades biológicamente relacionadas[49]. Otros argumentos a favor de la relevancia de considerar la biología de las entidades más allá de un número arbitrario de blastos, e incluso a veces más allá del antecedente clínico, se detallan a continuación.

La clasificación de la OMS ya reconoce que las LMA con reordenamiento *core-bindig factor* y PML-RARA son leucemias aunque tengan menos de 20% de blastos. Pacientes con inv(3) o t(3;3) pueden a veces también presentarse con recuentos de blastos

menores de 20% y clasificarían como SMD aunque su comportamiento es igualmente desfavorable y similar en ambos casos. Para la OMS en su última revisión aún era controvertido si debían ser clasificados en forma similar al grupo anterior, o como una misma entidad[1].

Las mutaciones de *NPM1* son muy frecuentes en LMA *de novo* (30%) y pueden observarse en 10-15% de las LMAs pudiendo adquirirse en el proceso de transformación. Su hallazgo es poco frecuente en SMD o SMD/NMP (~ 2%), siendo reportadas principalmente en SMD-EB y LMMC, y su presencia se asocia frecuentemente a cariotipos normales, negatividad para CD34 y rápida evolución a LMA. Un dilema diagnóstico, que además se acentúa en el contexto de SMD o SMD/NMP con *NPM1* mutada, está dado por la conocida asociación de dicha mutación con la presencia de displasia multilinaje. De hecho, en LMA *NPM1*+, se reconoce displasia en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes sin que esto tenga impacto en el pronóstico[50]. Es interesante que en algunos casos con < 20% de blastos, la inmunohistoquímica para la NPM1 en MO ha detectado un gran número de células de múltiples linajes con tinción aberrante, que forman parte del clon mutado, independientemente del bajo porcentaje de blastos[51]. Montalbán mostró en una pequeña serie que estos pacientes presentan una respuesta muy buena a tratamientos quimioterápicos tipo leucemia aguda como ocurre con LMA *NPM1*+[52]. Respuestas aisladas similares se han comunicado también en otros reportes[50,51]. Futuros estudios deberán poder contestar si la presencia de *NPM1* mutado es suficiente para definir LMA independientemente del recuento de blastos.

Por otra parte, la OMS reconoce que la presencia de alteraciones cromosómicas típicas de SMD en una LMA clínicamente *de novo* caracteriza a esta leucemia como una leucemia relacionada a mielodisplasia, con una biología similar y un pronóstico más desfavorable[1]. Lindsley, comparando un número importante de pacientes clasificados según sus antecedentes como LMA *de novo* o secundaria, observó que un 33 % de los pacientes mayores de 60 años, clasificados como de novo, eran portadores de mutaciones típicas de las LMAs, mutaciones que el observó tenían una especificidad muy alta para definir este grupo (*SRSF2, ZRSR2, ASXL1, BCOR, EZH2, U2AF1* y *STAG2*)[53] Papaemmanuil, en su clasificación genómica de las leucemias, describió un grupo que denominó cromatina/empalmosoma, caracterizado por mutaciones en genes del empalmosoma (*SRSF2, SF3B1, U2AF1* y *ZRSR2*), modificadores de la cromatina (*ASXL1, STAG2, BCOR, MLL, PTD, EZH2* y *PHF6*) o de transcripción (*RUNX1*). Clínicamente los pacientes de ese grupo eran más añosos, con menor recuento de blastos y con peor sobrevida, y sólo un 20% de ellos presentaban displasia o antecedentes de enfermedad hematológica[54].

Todo lo enunciado apoya la necesidad del conocimiento de la biología. Estey y col sugieren definir los pacientes con 10-30% de bastos como SMD/LMA. Esto permitiría incluir los pacientes en ensayos clínicos tanto de SMD como de LMA, además podrían testear el valor independiente del porcentaje de blastos en la evolución, y aunque 10-30% también es un límite arbitrario, permitiría a más pacientes acceder a nuevos tratamientos, y posteriormente, apoyándose en estos resultados, se podrían ampliar en más y en menos estos límites[49].

Estudios recientes, utilizando inteligencia artificial y técnicas estadísticas más específicas, están explorando la posibilidad de crear nuevas clasificaciones basadas en aspectos biológicos. Estos esquemas tienen en cuenta la ontogenia genética, las mutaciones y co-mutaciones que dan una información más robusta que el análisis de un gen único[55,56]. Aunque no existe aún un consenso amplio al respecto, algunos subgrupos molecularmente definidos con asociaciones fenotípicas y evolutivas, comienzan a ser reconocidos e incluso reproducibles en distintas series. Uno de los subgrupos en el estudio de Bernaselli (pacientes con SMD) expresaba, entre otras, mutaciones típicas de LMA *de novo*, como *NPM1, FLT3, IDH1* o *RUNX1*. Este grupo, al que el autor denomina LMA-símil, mostró un riesgo muy elevado de transformación leucémica y una evolución desfavorable, sugiriendo una vez más los autores que el límite de 20% de bastos no parece adecuado para reconocer entidades que sean diferentes desde el punto de vista biológico[56].

Estos estudios podrían sentar las bases de futuras clasificaciones de los SMD que integren los conocimientos genéticos/ moleculares. Teniendo en cuenta la creciente incorporación de tratamientos con blancos diana a la práctica clínica, una mejor identificación de las diferentes categorías de estas neoplasias sería de gran valor.

Citopenia clonal de significado incierto (CCUS)

Otra frontera en el extremo opuesto, donde se encuentran los SMD de bajo riesgo, son los CCUS. Con este término nos referimos a pacientes que presentan citopenias -definidas por WHO-, son portadores de una mutación en un gen líder asociado a leucemia, pero que no cumplen con las alteraciones morfológicas requeridas para ser diagnosticados como SMD. La presencia de citopenias en un paciente que tiene hemopoyesis clonal le confiere un riesgo elevado de evolución a neoplasia hematológica. La definición aceptada para ésta y otras entidades relacionadas se detalla en la siguiente tabla 3:

Malcovati evaluó 685 pacientes con citopenias incorporando estudios moleculares con un panel de 40 genes. Después de una extensa evaluación, 154 tuvieron diagnóstico de ICUS, y de ellos 36% tuvieron una o más mutaciones (CCUS). Los pacientes con CCUS tuvieron una probabilidad 14 veces mayor de desarrollar neoplasia mieloide que los que no tuvieron mutaciones y una probabilidad de progresión a 5 y 10 años de 82% vs 9% y 95% vs 9%, respectivamente (p<.001). El riesgo fue mayor si tenían mutaciones en genes del empalmosoma, o más de una mutación afectando *TET2, ASXL1* o *DNMT3A* junto a otra adicional en *RUNX1, EZH2, CBL, BCOR, CUX1, TP53* o *IDH1/IDH2*, especialmente si el clon era grande. Teniendo en cuenta que la historia natural de estos pacientes es muy similar al SMD de bajo riesgo, proponen que estos pacientes citopénicos, sin alteraciones displásicas, pero con mutaciones características podrían ser considerados como SMD. Por otra parte, en un paciente con ICUS, la ausencia de mutaciones en los 40 genes estudiados, tuvo un alto valor predictivo negativo, de tener una neoplasia hematológica[58]. En una publicación reciente de la Clínica Mayo, Patnaik analizó 75 pacientes con CCUS comparándolos con 112 con SMD de bajo riesgo. Ellos no observaron diferencias en la evolución de sus pacientes, que además presentaban citopenias similares, a veces con requerimiento transfusional de rojos o plaquetas. El patrón de mutaciones fue similar, a excepción del claro predominio de *SF3B1* en el grupo SMD. Ellos comentan que algunos pacientes sintomáticos pueden requerir tratamiento activo, destacando la dificultad para poder dar cobertura al mismo, o de enrolarlos en ensayos clínicos por no ser considerados como portadores de neoplasia hematológica. Casi todos los pacientes en esta serie tuvieron un VAF≥10% y 83% ≥20%[59], frecuencias similares a las encontradas en SMD.

Bejar ha propuesto que, en virtud de las similitudes biológicas de estos dos extremos en las fronteras de

Tabla 3. Entidades con hemopoyesis clonal y/o citopenias

SIGLA	SIGNIFICADO	CONSIDERACIONES
HC	Hematopoyesis clonal	Este término se utiliza para referirse a la hematopoyesis que está desbalanceada o caracterizada por mutaciones adquiridas.
ARCH	Hematopoyesis clonal relacionada al envejecimiento	Término informal para un clon hematopoyético, signado frecuentemente por una mutación somática, que contribuye a la hematopoyesis del anciano. Sin un VAF específico. Mayormente universal con el envejecimiento.
CHIP	Hematopoyesis clonal de potencial indeterminado	Se define por la presencia de una mutación somática en **"genes líderes asociados a leucemia"** con una frecuencia de la variante alélica **(VAF) ≥ 2%**, en ausencia de una malignidad definida por la WHO.
CCUS	Citopenia clonal de significado incierto	Paciente con citopenia definida por WHO, que tiene una mutación en un gen líder asociado a leucemia. El riesgo de evolución depende del % del VAF, tipo y n° de mutaciones, siendo las de mayor riesgo las combinaciones que incluyen mutaciones en empalme. Su historia natural es similar a SMD de bajo riesgo.
ICUS	Citopenia idiopática de significado incierto	Se utiliza para describir una citopenia inexplicada a pesar de una cuidadosa evaluación, en la cual no hay una mutación clonal en un gen líder asociado a leucemia, ya sea porque no se hizo, o porque se buscó y no se detectó.

Steensma Curr Hematol Malig Rep 2019 [57]

los SMD, los pacientes que tienen citopenias clonales sin displasia, podrían agruparse con los SMD de bajo riesgo. La displasia no sería en esta propuesta una característica diagnóstica sino un factor de riesgo. Los pacientes con aumento de blastos en cualquier número, los agruparía con las LMAs en un grupo que el describe como leucemias oligoblásticas, ya que frecuentemente reciben tratamientos similares, más allá del porcentaje de blastos, y muy diferentes del de las citopenias clonales. Los blastos serían en este esquema también un factor de riesgo (Figura 3)[45].

Aunque con matices diferentes, varios autores sugieren que los límites en estos dos extremos deberían ser reconsiderados. Es posible que esto sea sometido a análisis para la próxima actualización de la OMS.

Los CHIP, por otra parte, no deben ser considerados como una enfermedad sino como un estado biológico asociado al envejecimiento. Sin embargo su descubrimiento nos ha planteado un montón de interrogantes. Sabemos que en la mayoría de los casos los clones son bastante benignos y estables en ausencia de presiones externas selectivas, y su riesgo de progresión, (aunque 10 veces mayor), es sólo de 0.5 a 1% al año. Sin embargo se acompañan de un aumento del 40% en la mortalidad, atribuida principalmente al desarrollo de enfermedades cardiovasculares. La relación entre las mutaciones y la patogenia de las mismas es un área de gran interés por su impacto en la morbimortalidad en CHIP, y probablemente también en SMD y LMMC.

Se reconoce también que el significado clínico de un CHIP es variable y va a depender del contexto clínico que lo acompaña. Más allá de las ventajas que la mutación pueda otorgarle a las células, las presiones externas juegan un rol fundamental en el desarrollo y evolución de los clones, entre ellas la inflamación crónica, el estrés genotóxico como la quimioterapia o radioterapia, el ataque inmune u otros desafíos ligados a fallos medulares congénitos.

Los mecanismos que favorecen su progresión y su rol en los distintos escenarios son temas de activa investigación, con el propósito de intentar, tal vez en un futuro, controlar los clones emergentes y reducir las consecuencias cardiovasculares y otras que deriven de su presencia[57,60].

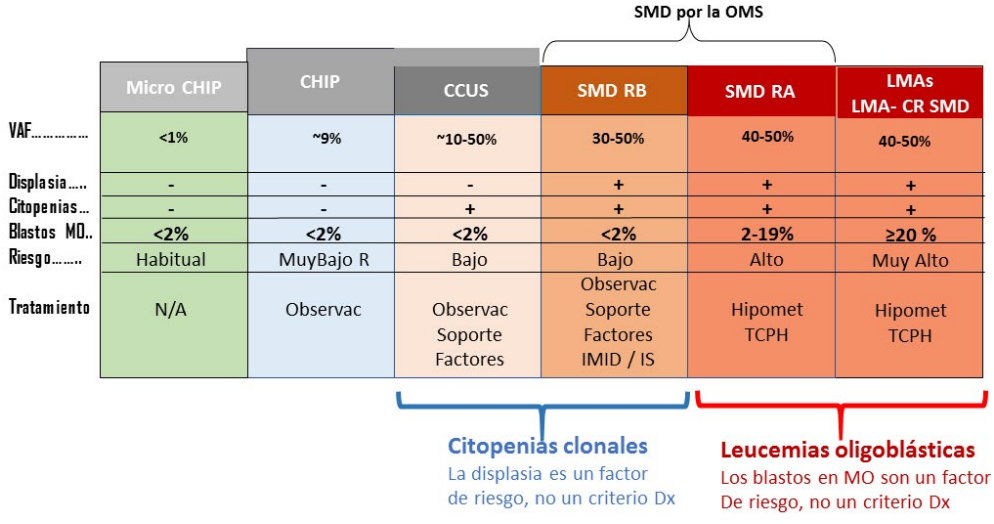
Conclusiones

Ha habido grandes avances en los últimos años en el conocimiento de la biología de los SMD y de los cuadros que se extienden en sus fronteras que, integrados a la clínica y a la morfología, colaboran en afirmar un diagnóstico, aportan datos al pronóstico y revelan además posibles blancos terapéuticos.

El conocimiento más profundo de la biología de estas entidades y sus mecanismos de progresión son la base para el desarrollo de nuevas drogas dirigidas a blancos moleculares, como lo demuestran el gran número de moléculas que han entrado en estudios preclínicos y clínicos en los últimos años.

El descubrimiento de la hematopoyesis clonal como fenómeno relacionado al envejecimiento, su impacto en la enfermedad cardiovascular y en otras afecciones y los mecanismos que operan en la evolución clonal hacia la neoplasia hematológica, son áreas de gran interés y futuros desafíos.

Figura 3. Propuesta de clasificación basada en características biológicas[45]



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

Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al, eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC, 2017.
2. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009;114:937-951.
3. Bejar R, Steensma DP. Recent developments in myelodysplastic syndromes. Blood. 2014;124(18): 2793-2803.
4. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L et al; Chronic Myeloid Disorders Working Group of the International Cancer Genome Consortium. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. Blood. 2013;122(22):3616-3627.
5. Kim T H, Tyndel M S, Kim H J et al. The clonal origins of leukemic progression of myelodysplasia. Leukemia. 2017;31(9):1928-1935.
6. Makishima H, Yoshizato T, Yoshida K et al. Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes. Nat Genet. 2017; 49(2):204-212.
7. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. Blood. 2015; 126:9-16
8. Genovese G, Kahler AK, Handsaker RE et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. N Engl J Med. 2014; 371:2477-2487.
9. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. N Engl J Med. 2014;371:2488-2498.
10. Tanaka T. Bejar R. MDS overlap disorders and diagnostic boundaries. Blood. 2019; 133(10):1086-1095.
11. Chang Y, H,. Myelodysplastic syndromes and overlap syndromes Blood Res. 2021; 56(2): 102-108.
12. Luzzatto L, Risitano A. Advances in understanding the pathogenesis of acquired aplastic anaemia British Journal of Haematology. 2018, 182, 758-776
13. Patel B., Giudice V., Young N. Immunologic effects on the haematopoietic stem cell marrow failure. Best Pract Res Clin Haematol. 2021; 34 (2) 101276.
14. Yoshizato, T., Dumitriu, B., Hosokawa, K. et al. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia N Engl J Med. 2015 July 02; 373(1): 35-47.
15. Babushok D. A brief, but comprehensive, guide to clonal evolution in aplastic anemia Hematology. 2018 457-466.
16. Salman D. and List A. The central role of inflammatory signaling in the pathogenesis of myelodysplastic syndromes. Blood. 2019; 133(10): 1039-1048.
17. Fattizzo B., Serpenti F., Barcellini W.,Caprioli Ch. Hypoplastic Myelodysplastic Syndromes: Just an Overlap Syndrome? Cancers. 2021; 13 (1): 132.
18. Giudice V., Cardamone Ch.; Triggiani M.; and Selleri C. Bone Marrow Failure Syndromes, Overlapping Diseases with a Common Cytokine Signature Int. J Mol Sci. 2021, 22, 705.
19. Bono., E, McLornan D, Travaglino E et al. Clinical, histopathological and molecular characterization of hypoplastic myelodysplastic syndrome. Leukemia. 2019, 33, 2495-2505.
20. Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. Blood. 2016:128(3):337-347.
21. Negoro E, Nagata Y, Clemente MJ et al. Origins of myelodysplastic syndromes after aplastic anemia. Blood. 2017;130(17):1953-1957.
22. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic Myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2020;95: 97-115.
23. Patel BJ, Przychodzen B, Thota S et al. Genomic determinants of chronic myelomonocytic leukemia. Leukemia. 2017;31(12):2815-2823.
24. Patel A & Deininger M. Genetic complexity of chronic myelomonocytic leukemia., Leukemia & Lymphoma. 2021 ;62(5):1031-1045.
25. Hasserjian R, Buckstein R and Patnaik, M. Navigating Myelodysplastic and Myelodysplastic/ Myeloproliferative Overlap Syndromes ASCO EDUCATIONAL BOOK 2021: 328-350.
26. Selimoglu-Buet D, Wagner-Ballon O, Saada V et al. Characteristic repartition of monocyte subsets as a diagnostic signature of chronic myelomonocytic leukemia. Blood. 2015;125:3618-26.
27. Patnaik M and Lasho T. Myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes: a focused review. Hematology 2020 | ASH Education Program.
28. Padron E, Painter JS, Kunigal S et al. GM-CSF-dependent pSTAT5 sensitivity is a feature with therapeutic potential in chronic myelomonocytic leukemia. Blood. 2013 Jun 20;121(25):5068-77.
29. Lucas N., Duchmann M., Rameau F et al Biology and prognostic impact of clonal plasmacytoid dendritic cells in chronic myelomonocytic leukemia. Leukemia. 2019; 33: 2466-2480.
30. Chan O., Padron E. Moving towards a uniform risk stratification system in CMML -How far are we? Best Practice & Research Clinical Haematology. 2020: 33(2):101131.
31. Merlevede J, Droin N, Qin T et al. Mutation allele burden remains unchanged in chronic myelomonocytic leukaemia responding to hypomethylating agents. Nat Commun. 2016;7:10767.
32. Lasho T, Patnaik MM. Novel therapeutic targets for chronic myelomonocytic leukemia..Best Pract Res Clin Haematol. 2021 Mar;34(1):101244.
33. Valent P. Oligo- monocytic CMML and other pre- CMML states: Clinical impact, prognostication and management. Best Pract Res Clin Haematol. 2020;33:101137.
34. Geyer JT, Tam W, Liu YC et al. Oligomonocytic chronic myelomonocytic leukemia (chronic myelomonocytic leukemia without absolute monocytosis) displays a similar clinicopathologic and mutational profile to classical chronic myelomonocytic leukemia. Mod Pathol. 2017;30:1213-1222.
35. Sangiorgio V., Orazib A., Arber D. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: are morphology and immunophenotyping still relevant Best Practice & Research Clinical Haematology. 33 (2020) 101139.
36. Patnaik M, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts (MDS-RS) and MDS/myeloproliferative neoplasm with RS and thrombocytosis (MDS/MPNRS-T) - "2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management" Am J Hematol.2021 Mar 1;96(3):379-394.
37. Palomo L, Meggendorfer M, Hutter S et al. Molecular landscape and clonal architecture of adult myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Blood. 2020;136(16):1851-1862.

38. Komrokji R, Platzbecker U, Fenaux P et al. Efficacy and Safety of Luspatercept Treatment in Patients with Myelodysplastic Syndrome/Myeloproliferative Neoplasm with Ring Sideroblasts and Thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T): A Retrospective Analysis from the Medalist Study. Blood. 2020;136 (Supplement 1): 13-15.

39. Palomo, Acha P and Solé F. Genetic Aspects of Myelodysplastic/ Myeloproliferative Neoplasms. Cancers. 2021, 13, 2120.

40. Patnaik MM, Barraco D, Lasho TL et al. Targeted next generation sequencing and identification of risk factors in World Health Organization defined atypical chronic myeloid leukemia. Am J Hematol. 2017;92:542-548.

41. Montalban-Bravo G, Kanagal-Shamanna R, Sasaki K et al. Clinicopathologic correlates and natural history of atypical chronic myeloid leukemia. Cancer. 2021. 2021; 127(17):3113-3124.

42. Crisà H, Nicolosi M, Ferri V, Favini Ch, Gaidano G and Patriarca A. Atypical Chronic Myeloid Leukemia: Where Are We Now? Int J Mol Sci. 2020, 21, 6862.

43. Patnaik M and Lasho T. Genomics of myelodysplastic syndrome/ myeloproliferative neoplasm overlap síndromes. ASH Education Program Hematology2020 450-459

44. Niemeyer Ch, and Flotho Ch. Juvenile myelomonocytic leukemia: who's the driver at the wheel? Blood. 2019; 133(10):1060-1070

45. Bejar R. What biologic factors predict for transformation to AML? Best practice & research Clinical Haematology. 2018;31(4):341-5.

46. Challen G. Goodell M. Clonal hematopoiesis: mechanisms driving dominance of stem cell clones.Blood. 2020;136(14): 1590-1598.

47. Shiozawa Y, Malcovati L, Galli A et al. Gene expression and risk of leukemic transformation in myelodysplasia. Blood. 2017;130(24):2642-53.

48. Chen X, Othus M, Wood B et al. Comparison of myeloid blast counts and variant allele frequencies of gene mutations in myelodysplastic syndrome with excess blasts and secondary acute myeloid leukemia Leukemia & Lymphoma. 2021:62(5): 1226-1233.

49. Estey E., Hasserjian R., et Döhner H. Distinguishing AML from MDS: A fixed blast percentage may no longer be optimal. Blood. 2021-jun 10 doi: 10.1182/blood.2021011304.

50. Forghieri F, Nasillo V, Paolini A et al. NPM1-Mutated Myeloid Neoplasms. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 8975 : 1-27.

51. Forghieri F, Paolini A, Morselli, M et al. NPM1 mutations may reveal acute myeloid leukemia in cases otherwise morphologically diagnosed as myelodysplastic syndromes or myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Leuk Lymphoma. 2015,56: 3222-3226.

52. Montalban-Bravo G, Kanagal-Shamanna R, Sasaki K et al. NPM1 mutations define a specific subgroup of MDS and MDS/MPN patients with favorable outcomes with intensive chemotherapy. Blood Adv. 2019, 3, 922-933.

53. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. Blood. 2015;125(9):1367-76.

54. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2016;374(23):2209-2221.

55. Nagata Y, Zhao R, Awada H et al. Machine learning demonstrates that somatic mutations imprint invariant morphologic features in myelodysplastic syndromes. Blood. 2020;136: 2249-2262.

56. Bersanell M, Travaglino E, Meggendorfer M et al Classification and Personalized Prognostic Assessment on the Basis of Clinical and Genomic Features in Myelodysplastic Syndromes. J Clin Oncol. 2021; 39:1223-1233.

57. Steensma DP. The Clinical Challenge of Idiopathic Cytopenias of Undetermined Significance (ICUS) and Clonal Cytopenias of Undetermined Significance (CCUS) Curr Hematol Malig Rep. 2019 Dec;14(6):536-542.

58. Malcovati L, Galli A, Travaglino E et al. Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia. Blood. 2017;129:3371-8.

59. Li M, Binder M, Lasho T et al. Clinical, molecular, and prognostic comparisons between CCUS and lower-risk MDS: a study of 187 molecularly annotated patients. Blood Advances. 2021; 5 (8); 2272-2278.

60. Challen G, and Goodell M. Clonal hematopoiesis: mechanisms driving dominance of stem cell clones. Blood. 2020 136(14): 1590-1598).

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.

Leucemia mieloide crónica: interrogantes en el 2021

Chronic myeloid leukemia: questions in 2021

Pavlovsky, Carolina

FUNDALEU / Centro de Hematología Pavlovsky

cpavlovsky@fundaleu.org.ar

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 306-312
Octubre 2021

Palabras claves: LMC, monitoreo, discontinuación.

Keywords: CML, monitoring, discontinuation.

Resumen

En estos últimos 20 años los inhibidores de tirosina quinasa (ITK) representaron el mayor avance en los tratamientos de la leucemia mieloide crónica (LMC). Desde la aprobación del imatinib y, años más tarde, de ITK de 2ª generación en 1ª línea, la LMC no sólo presenta una sobrevida comparable con la población general, sino que en un selecto grupo de pacientes es posible discontinuar el tratamiento. Hoy, la posibilidad de remisión libre de tratamiento (RLT) es una realidad y el objetivo de mayor beneficio para los pacientes con LMC. Numerosos protocolos de investigación han demostrado que la discontinuación es posible en pacientes que han obtenido respuestas moleculares profundas (RMP) y sostenidas como uno de los principales criterios para discontinuar. Los mismos han reportado un 40% de RLT en pacientes que discontinuaron el ITK.

Sin embargo, existen ciertos interrogantes en 2021 en donde este objetivo adaptado a la vida real continua siendo un desafío. Un gran porcentaje de la población candidata a discontinuar no cuenta con acceso a un monitoreo molecular en laboratorios estandarizados, de forma continua y con resultados rápidos para tomar conducta en caso de recaídas. Se desaconseja la discontinuación si no se cumplen los criterios básicos recomendados en nuestra región. Se han descripto factores predictores para una RLT segura, como la duración del tratamiento con ITK, el riesgo de Sokal y la duración de la RMP, siendo éste último el factor de mayor impacto. Se desconocen aún los mecanismos inmunológicos predictores de éxito o fracaso de RLT, sin embargo diversas investigaciones describen la biología de la célula madre leucémica, el microambiente y el rol del sistema inmune como factores claves de impacto en la RLT.

Abstract

In the last 20 years, tyrosine kinase (TKI) inhibitors have represented the greatest advance in chronic myeloid leukemia (CML) treatment. Since the approval of imatinib and years later 2nd generation TKI in 1st-line, CML not only showed a survival comparable to general population, but in a select group of patients, the possibility to discontinue treatment. Today, treatment-free remission (TFR) is a reality and a major goal for CML patients in chronic phase. International clinical trials reported 40% of TFR in

patients who discontinued TKI.
However, there are certain unanswered questions in 2021 where this real-life adapted goal continues to be a challenge. Many potential patients for TFR, do not count with continuous access for molecular monitoring tests in standardized laboratories after discontinuation or the possibility for rapid molecular results to decide TKI reinitiation in case of relapses. Failure to meet the basic criteria recommended by LALNET in our region discourages discontinuation. Predictive factors for a safe TFR have been described, such as the duration of TKI treatment, Sokal risk score and the duration of DMR, the latter being the most predictive factor described. Immunological mechanisms underlying success or failure of TFR are unknown but research suggests that the biology of leukaemic stem cells, the microenvironment, and the role of the immune system are key factors in TFR.

Introducción

El reconocimiento de la oncoproteína BCR-ABL como una tirosina quinasa responsable del desarrollo de la leucemia mieloide crónica (LMC) impulsó la investigación de inhibidores de la tirosina quinasa (ITK). Desde ese momento, la historia y pronóstico de la LMC cambió para siempre[1].

En estos últimos 20 años los ITK representaron el mayor avance en los tratamientos de la LMC. Desde la aprobación del imatinib y, años más tarde, de ITK de 2ª generación en 1ª línea, la LMC no sólo presenta una sobrevida comparable con la población general, sino que hoy es posible discontinuar el tratamiento en un selecto grupo de pacientes.

Sin embargo, el éxito del tratamiento está basado no sólo en la indicación de un tratamiento óptimo, sino en cumplir con 3 herramientas principales: acceso a tratamientos efectivos, disponibilidad de un monitoreo molecular para seguimiento de la respuesta y una adherencia óptima al tratamiento controlando eventos adversos[2].

El paradigma en el manejo de la LMC está en constante cambio. Por lo tanto, los principales interrogantes en el tratamiento de esta enfermedad presentan una relación temporal, considerando que estamos en una "era con dos grandes hitos": el primero, considerar tratamientos personalizados, y el segundo, encadenado con el anterior, la remisión libre de tratamiento.

En los últimos años el objetivo del tratamiento ininterrumpido era la sobrevida libre de progresión a fases avanzadas. Hoy, la posibilidad de un tratamiento finito con remisión libre de tratamiento (RLT) es una realidad y el objetivo de mayor beneficio para los pacientes con LMC[3].

Numerosos protocolos de investigación han demostrado que la discontinuación es posible en pacientes que han obtenido respuestas moleculares profundas (RMP) y sostenidas, como uno de los principales criterios para discontinuar. Los mismos han reportado un 40% de RLT en pacientes que discontinuaron el ITK[4,5].

Sin embargo, existen ciertos interrogantes en 2021 en donde este objetivo adaptado a la vida real continúa siendo un desafío, ya que un gran porcentaje de la población candidata a discontinuar no cuenta con acceso a un monitoreo molecular en laboratorios estandarizados, de forma continua y con resultados rápidos para tomar conducta en caso de recaídas.

Se han descripto factores predictores para una RLT segura, como la duración del tratamiento con ITK, el riesgo de Sokal y la duración de la RMP, siendo éste último el factor más predictivo[6]. Mecanismos inmunológicos podrían contribuir también al mantenimiento de la RLT, pero aún continúan en investigación.

El camino hacia la discontinuación: empezar por el principio

1- La elección del ITK: primer gran paso

Para lograr la discontinuación del tratamiento en LMC tenemos que empezar por el principio, ya que la discontinuación es el último gran paso de un largo camino que surge con la elección del ITK al diagnóstico. A pesar de que el imatinib es el 1er ITK que cambió la historia de la LMC, con los inhibidores de segunda generación (2G) se logran tasas más profundas y significativas de RMP que con imatinib a dosis estándar. La incidencia acumulada de RMP (RM4.5) descripta en los estudios Enestnd[7], DASISION[8], Bfore[9] fue superior con ITK 2G comparados con imatinib 400 mg (Tabla 1).

2- Monitoreo molecular: importancia de la evaluación temprana y obtención de respuestas profundas

La evaluación de la respuesta molecular a mes 3 es una herramienta pronóstica temprana y crucial en

Tabla 1. Incidencia acumulada de RMP con ITK

	1 año	5 años	10 años
DASISION			
Imatinib 400mg	3%	33%	-
Dasatinib 100 mg	5%	42%	-
Enestnd			
Imatinib 400 mg	1%	31%	45%
Nilotinib 600 mg	11%	54%	64%
Bfore			
Imatinib 400 mg		37%	-
Bosutinib 400 mg		47%	-

LMC. El monitoreo molecular por RT-qPCR estandarizado en escala internacional es un estudio indispensable no estático para evaluar la evolución de respuestas obtenidas en distintos tiempos, cuya principal fortaleza es brindar una mirada continua de la respuesta molecular observando la cinética de la misma. En nuestro país el monitoreo molecular continuo sigue siendo un desafío a cumplir en ciertos ámbitos, imposibilitando el seguimiento del paciente cada 3-6 meses. Monitoreos realizados en tiempos adecuados, mínimamente 2 veces por año, permitirán a futuro tener una evaluación completa de la respuesta molecular del paciente evaluando si es un potencial candidato a discontinuar el ITK.

Guías internacionales han publicado la importancia de obtener respuestas tempranas como objetivo para cumplir las metas de un tratamiento óptimo. La obtención a mes 3 de <10% de transcriptos BCR-ABL IS por RT-qPCR define a la respuesta como óptima, siendo predictor de una sobrevida global y libre de progresión favorable con bajo riesgo de transformación.

Pero, ¿cómo impacta este objetivo en la futura posible discontinuación? Una respuesta molecular temprana es predictor temprano de RMP futura, independientemente del tipo de ITK de 1ª línea y riesgo de Sokal[10,11].

El Enestnd describió que los pacientes tratados con nilotinib 300 mg 2 veces al día presentaron a mes 3 una incidencia acumulada de RM 4.5 a 5 años de 70%, 51,7% y 8% si habían logrado <1%, entre 1%-10% y >10% BCR-ABL respectivamente. Se describieron tasas más bajas en la rama de imatinib 67%, 34%, 16% respectivamente[7].

3- Adherencia, calidad de vida y manejo de eventos adversos: todos van por el mismo camino y llevan a la misma meta.

El uso prolongado de ITK está asociado tanto a eventos adversos (EA) severos como leves con impacto en la calidad de vida. De gran relevancia y con indicación de interrupción de la terapia son aquéllos severos, por ejemplo cardiológicos o pulmonares, entre otros. Los EA leves pero crónicos, como nauseas, vómitos, fatiga, calambres, edemas entre otros, que impactan negativamente en la calidad de vida y afectan indirectamente la adherencia al interrumpir la terapia, podrían afectar el logro de una RMP futura.

Discontinuar hoy, ¿es seguro?

Se han publicado numerosas experiencias que describen que la discontinuación puede ser segura en un grupo selecto de pacientes en fase crónica que hayan logrado RMP. El 1er. estudio publicado fue el STIM1, que demostró que 43% de los pacientes que alcanzaron respuesta molecular sostenida >5 red log BCR-ABL y niveles indetectables de transcriptos por RT-qPCR bajo tratamiento con imatinib permanecían en RMP luego de 6 meses de haber discontinuado el ITK, 38% luego de 24 meses y 38% luego de 84 meses[12].

El EURO-SKI fue el estudio con mayor número de pacientes discontinuados y demostró que el 50% de los que discontinuaron la terapia permanecieron sin recaída molecular a 2 años[13].

Otros estudios sobre discontinuación con ITK 2G como nilotinib o dasatinib también han demostrado que la misma puede ser segura[14].

Diferentes recomendaciones internacionales *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)

[15] y *European Leukemia Net* (ELN)[16] publicaron las pautas para una discontinuación segura en un grupo selecto de pacientes. Sin embargo las recomendaciones recientes publicadas de LALNET[17] *(Latinamerican Leukemia Net)* fueron adaptadas a nuestra región.

Discontinuación de tratamiento en nuestra región

Discontinuar el ITK debe realizarse bajo condiciones estrictas que comprometen tanto al médico como al paciente. Lograr un monitoreo molecular continuo es uno de los desafíos más relevantes en nuestra región, ya que se debe asegurar no sólo un seguimiento clínico cercano del paciente, sino acceso a laboratorios estandarizados en escala internacional y un monitoreo molecular seriado con resultados inmediatos.

La RLT no sólo mejorará la calidad de vida, sino que impactará significativamente en el ahorro de recursos y drogas de alto costo en países con menos acceso a las mismas[18].

En relación con la discontinuación hay varios interrogantes como: ¿es riesgoso discontinuar fuera de un estudio clínico en nuestra región? ¿Es suficiente obtener una respuesta molecular profunda sostenida? Si no tengo acceso asegurado a estudios moleculares post discontinuación, ¿podría igualmente discontinuar?

En nuestra región se recomienda, si es posible, que la discontinuación se realice dentro de estudios clínicos o programas de discontinuación. Sin embargo, si esto no es posible, no se contraindica la discontinuación, siempre que ésta se realice cumpliendo las recomendaciones.

LALNET: recomendaciones sobre remisión libre de tratamiento

¿Respuestas profundas o varios años con ITK son suficientes para discontinuar el ITK?

NO

A pesar de que el tiempo en RMP y la cantidad de años de tratamiento con ITK son los predictores clínicos más robustos descriptos en estudios clínicos (STIM / EURO-SKI), se desconocen aún los mecanismos inmunológicos predictores de éxito o fracaso de RLT. Sin embargo, diversas investigaciones describen la biología de la célula madre leucémica, el microambiente y el rol del sistema inmune como factores claves de impacto que, a futuro, podrían guiar la decisión de discontinuación adaptado a cada paciente[19,20].

Algunos pacientes obtienen RMP rápidamente. Sin embargo no sólo hay que considerar la profundidad de la respuesta sino también el tiempo en ITK. Distintos estudios consideraron 3 años como la cantidad de tiempo mínima previo a la discontinuación[21]. Sin embargo, suspender el ITK antes del tercer año de tratamiento no es aconsejable, ya que la mayoría de los eventos de progresión ocurren durante los primeros 2 a 3 años de tratamiento. El riesgo estimado de recaída molecular con ITK post discontinuación de imatinib fue inverso a la cantidad de años en RMP. El estudio EURO-SKI describió a la duración de RMP previa a la discontinuación como un factor predictor robusto de RLT. La probabilidad de permanecer en RMM a 6 meses de la discontinuación aumenta un 3% por cada año previo en RMP (1.13 (1.04-1.23) p=0.0032). Cuanto mayor es el tiempo en RMP, mejor es la chance de no perder la RMM[13]. LALNET recomienda un mínimo de 5 años de tratamiento con ITK, independiente del tipo de inhibidor seleccionado, y un mínimo de 2 años en RM4.5 sostenida, confirmando la misma no más de 30 días previos a la discontinuación. En pacientes que no pueden realizar los estudios moleculares en laboratorios estandarizados en escala internacional, se recomienda no intentar la discontinuación.

¿Los pacientes con Sokal de alto riesgo al diagnóstico presentan mayor riesgo de recaída molecular luego de discontinuar?

SÍ

En el estudio STIM el riesgo de Sokal se asoció a altas probabilidades de recaída molecular posterior a la discontinuación en pacientes tratados con imatinib, no así en estudios posteriores, tanto con imatinib como con ITK 2G.

En pacientes con Sokal de alto riesgo que discontinúan el ITK se recomienda una explicación al paciente en referencia al mayor riesgo de recaída molecular. De esta manera el seguimiento fuera de estudios clínicos debería ser muy estricto sin omitir ningún estudio molecular recomendado.

¿Es importante el tipo de transcripto o isoforma al momento de la discontinuación?

SÍ

Los tipos de transcriptos más frecuentes en LMC BCR-ABL p210 son e14a2 y e13a2. En estudios clínicos los pacientes con transcripto e13a2 presentaron

mayor probabilidad de recaída molecular que aquéllos con e14a2. En el estudio Destiny, 15% de e13a2 presentaron recaída molecular comparado con 7% con e14a2[22].

Es importante confirmar la presencia del mismo (generalmente al diagnóstico) como criterio previo a discontinuar el ITK. Su importancia radica en que el seguimiento de la respuesta molecular se realiza por qRT-PCR p210. Se han descripto transcriptos atípicos en isoformas p190 o p230, por lo cual en esos pacientes no es posible realizar el seguimiento molecular por el método mencionado.

¿Los pacientes con falla previa a algún ITK podrán considerar discontinuar el tratamiento sin riesgo?
NO

La discontinuación no debe recomendarse en pacientes que han fallado a tratamientos previos. Estudios internacionales sobre discontinuación han incluido pacientes con fallas previas a otros ITK, sin embargo se observaron altos porcentajes de recaídas posteriores a la discontinuación. El estudio STOP-2G TKI describió una diferencia significativa en cuanto a recaída molecular en los pacientes con respuestas subóptimas o resistencia previa a la discontinuación de 63.6% vs 29.8% en aquéllos con respuestas óptimas que discontinuaron el ITK[23].

¿En pacientes que persisten en RMP posterior a la discontinuación, el monitoreo molecular tiene un límite de tiempo?
NO

La información que se brinda al paciente seleccionado para iniciar la discontinuación debe ser clara, precisa, mencionando no sólo los beneficios sino también los riesgos que conlleva si no se cumplen todos los criterios.

Aquellos pacientes que cumplen con todos los criterios para discontinuar pero no tienen a su alcance un monitoreo molecular para seguimiento de RLT no deberían pensar en discontinuar, ya que el monitoreo deberá realizarse en forma indefinida.

Para ello se debe analizar el contexto psicosocial de cada paciente, haciendo hincapié en la importancia de un monitoreo "de por vida cada 3-4 meses", ya que se han descripto 14% de recaídas tardías posterior a mes 24, siendo este tema motivo de continua investigación[24].

¿Cuáles son los riesgos posteriores a la discontinuación?

Los principales riesgos relacionados a la discontinuación son 1a) la recurrencia rápida de la enfermedad en los primeros 6 meses y el re-establecimiento de su respuesta posterior al reinicio del ITK en un período no mayor a 4 semanas. 1b) La recurrencia tardía posterior a los 24 meses que presenta una cinética más lenta.

2) El síndrome de discontinuación, o abstinencia al inhibidor, se considera un efecto de clase, que se produce en un 30% de los pacientes[25]. De frecuente aparición en los primeros meses post discontinuación, siendo en un 80% de grado leve y 50% de resolución sin necesidad de tratamiento. Los síntomas característicos son dolores musculoesqueléticos o artralgias. Es importante conocer los síntomas para poder iniciar, de requerirlo, un tratamiento como AINES, corticoterapia o eventualmente reinicio del ITK. 3) Cambios psicológicos como estrés o ansiedad que produce en algunos pacientes la discontinuación.

Los pacientes con pérdida de RMM son sensibles al mismo ITK previo a la discontinuación, ya que se describieron que la obtención de RMM y RMP se logran con una mediana de entre 3 y 6 meses del reinicio.

Conclusión

Hace algunos años John Goldman introdujo el término "cura operacional" en relación a los pacientes bajo tratamiento con ITK que lograban control de su enfermedad. Hoy, estando más cerca de la meta, podemos afirmar que esta "cura operacional" se puede lograr aún sin ITK y que la posibilidad de RLT es una realidad y el objetivo de mayor beneficio para los pacientes con LMC en 2021.

Sin embargo, en nuestra región un gran porcentaje de la población candidata a discontinuar no cuenta con acceso a un monitoreo molecular en laboratorios estandarizados, de forma continua o con resultados rápidos para tomar conducta en caso de recaídas, entre otros criterios. Por tal motivo, no cumplir con las recomendaciones básicas desaconseja rotundamente la discontinuación.

Mirando hoy los grandes avances en LMC en estos últimos 20 años, como fueron los tratamientos dirigidos a un blanco molecular, la posibilidad de alcanzar respuestas profundas sostenidas debido a los avances tecnológicos y posteriormente la remisión libre de tratamiento, han puesto a la LMC como una de las enfermedades oncohematológicas con mayo-

Tabla 2. LALNET: recomendaciones para discontinuar tratamiento con ITK en LMC#

Consideraciones	**Recomendaciones**
Tiempo en ITK previo a discontinuar	Mínimo 5 años de tratamiento con ITK
Duración de RMP	Mínimo 2 años de RMP sostenida previo a la discontinuación RMP: RM4.5 (BCR-ABL IS% 0,0032%) confirmada en 4 estudios realizados como mínimo cada 3 meses
Consideraciones de qRT-PCR	Si la qRT-PCR no se realiza bajo escala internacional, NO se recomienda la discontinuación
Fase de LMC	Sólo fase crónica
Tipo de transcripto	Al diagnóstico b3a2[e14a2] y/o b2a2 [e13a2] isoforma p210
Falla a TKI previos	No se recomienda
Monitoreo molecular durante la RLT	
Frecuencia de monitoreo óptimo	- Mensual qRT-PCR los 1ros. 6 meses post discontinuación - Cada 2 o 3 meses qRT-PCR del mes 7 al 12 - Cada 3 meses qRT-PCR del mes 13, indefinidamente
Definición de recaída molecular	Recaída molecular se define como pérdida de RMM: BCR-ABL >0.1% y se debe reiniciar el tratamiento con ITK
Monitoreo molecular al reiniciar el ITK	Monitoreo cada 2-3 meses luego del reinicio hasta alcanzar RM 4.0, luego cada 3-6 meses. En pacientes que no alcanzan RMM entre mes 3 y mes 6, se recomienda estudiar mutaciones

#adaptado de LALNET 2021

res logros.

Hay que continuar investigando, pero también no se deben olvidar aspectos fundamentales en regiones subdesarrolladas para igualar este éxito a nivel mundial, siendo el acceso a tratamientos ininterrumpidos para todos los pacientes un tema no menor. Esto permitiría la obtención de respuestas profundas en un alto grupo de pacientes con posibilidad de discontinuar estos tratamientos de alto costo y así lograr un impacto económico en la región.

Seguiremos recorriendo juntos el camino, aún hay mucho más por recorrer en LMC.

Conflictos de interés: La autora declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Bristol Myers Squibb, Pfizer, Pint Pharma por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2017; 376(10):917-927.
2. Druker BJ, Guilhot F, O´Brien SG et al. Five year follow-up pf patients receiving imatinb for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2006,355-2408-17.
3. Ross DM, Hughes TP. How I determine if and when to recommend stopping tyrosine kinase inhibitor treatment for chronic myeloid leukaemia. Br J Haematol. 2014;166(1):3-11.
4. Etienne G, Guilhot J, Rea D et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2017 Jan 20; 35(3):298-305.
5. Mahon FX, Boquimpani C, Kim DW et al. Treatment-free remission after second-line nilotinib treatment in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from a single-group, phase 2, open-label study. Ann Intern Med. 2018;168(7):461-470.
6. Saussele S, Richter J, Guilhot J et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. Lancet Oncol. 2018;19(6):747-757.
7. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA et al. Correction to: Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. Leukemia. 2021 Jul;35(7):2142-2143.
8. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naıve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. J Clin Oncol. 2016 Jul 10;34(20):2333-40.
9. Brummendorf TH, Cortes JC, Milojkovic D et al. Bosutinib versus Imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: Final 5 year results from Bfore trial. 62nd ASH Annual Meeting, oral comunication: 46, 2020.
10. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. Blood. 2014;123(9):1353-1360.
11. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM et al. Final 5-year study results of DASISION: the Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients trial. J Clin Oncol. 2016;34(20):2333-2340.
12. Mahon FX, Réa D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. Lancet Oncol. 2010;11(11):1029-35.
13. Saussele S, Richter J, Guilhot J, Gruber FX, Hjorth-Hansen H, Almeida A et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. Lancet Oncol. 2018;19(6):747-57.
14. Ross DM, Masszi T, Gómez Casares MT, Hellmann A, Stentoft J, Conneally E et al. Durable treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline nilotinib: 96-week update of the ENESTfreedom study. J Cancer Res Clin Oncol. 2018;144(5):945-54.
15. Deninger MW et al. Chronic Myeloid Leukemia Version 2.2021 NCCN Clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020.
16. Hochhaus A et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020 Apr;34(4):966-984.
17. Pavlovsky C, Abello V, Borgia Pagnano K et al. Treatment free remission in patients with chronic myeloid leukemia: recommendations of LALNET expert panel. Blood Adv. 2021 Aug 26:bloodadvances.2020003235.
18. Pavlovsky C, Mela Osorio MJ. Chronic Myeloid Leukemia: What Is the Best Strategy to Start and Monitor Treatment Outside Academic Centers? Curr Oncol Rep. 2018 Jan 30;20(1):4.
19. Rea D, Dulphy N, Henry G et al. Low Natural Killer (NK) Cell Counts and Functionality Are Associated With Molecular Relapse After Imatinib Discontinuation in Patients (pts) With Chronic Phase (CP)-Chronic Myeloid Leukemia (CML) With Undetectable BCR-ABL Transcripts For At Least 2 Years: Preliminary Results From Immunostim, On Behalf Of STIM Investigators. Blood. 2013;122:856.
20. Ilander M, Olsson-Strömberg U, Schlums H et al. Increased proportion of mature NK cells is associated with successful imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2017;31:1108-1116.
21. Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: Results from the ENESTfreedom study. Leukemia. 2017;31:1525-1531.
22. Clark RE, Polydoros F, Apperley J et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): An interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2017;4:e310-e316.
23. Rea D, Nicolini EF, Tulliez et al. Prognostication of Molecular Relapses after Dasatinib or Nilotinib Discontinuation in Chronic Myeloid Leukemia: A FI-LMC STOP 2G-TKI Study Update. Blood. 2019;134:30.
24. Rousselot P, Loiseau C, Delord M et al. Late molecular recurrences in patients with chronic myeloid leukemia experiencing treatment-free remission..Blood Adv. 2020 Jul 14;4(13):3034-3040.
25. Richter J, Söderlund S, Lübking A et al. Musculoskeletal pain in patients with chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib: a tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome? Journ Clin Oncol. 2014;32(25):2821-3.

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.

Leucemia mieloide crónica: resiliencia para el manejo de la resistencia

Chronic myeloid leukemia: resilience to manage resistance

Varela, Ana Inés

Hospital J. M. Ramos Mejía - Sanatorio Las Lomas - Grupo Médico Lomas de San Isidro.

anainesvarelap@gmail.com

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 313-320
Octubre 2021

Palabras claves: resistencia, mutaciones, ponatinib, asciminib.

Keywords: resistance, mutations, ponatinib, asciminib.

"La resiliencia no hará que tus problemas desaparezcan, pero puede darte la capacidad de ver más allá de ellos, encontrar el camino correcto y manejar mejor la situación. Si no eres tan resiliente, puedes desarrollar habilidades para aumentar esta capacidad."

Resumen

El paciente con leucemia mieloide crónica (LMC) que logra y mantiene una respuesta molecular mayor (RMM) tiene casi nula posibilidad de progresión a crisis blástica. Pero si no se logra al menos este nivel de reducción de evidencia de enfermedad, o si habiéndolo logrado se pierde la respuesta, podríamos decir que, aunque la enfermedad pueda seguir en fase crónica, debemos tener la noción de que es oportuno y hasta urgente tomar acción. Aproximadamente la mitad de los pacientes que fallan a la primera línea (1L) con imatinib logran una respuesta citogenética completa (RCC) con dasatinib, nilotinib o bosutinib. Con ésta eficacia equivalente, la elección de la segunda línea (2L) dependerá de la relación entre comorbilidades, posibles efectos adversos, accesibilidad, posología y preferencia del médico tratante. El escenario para quienes fallan un inhibidor de tirosina quinasa de segunda generación (ITK 2G) en 1L o incluso quienes requieren una tercera línea (3L) de tratamiento es menos alentador con aproximadamente un 25% de logro de RCC. Ponatinib es un ITK de 3G útil para rescatar alrededor del 50 % de pacientes que fallan a al menos 2 ITK, pero su perfil de toxicidad, fundamentalmente a nivel cardiovascular, puede limitar su uso. La reciente investigación de optimización de dosis de ponatinib en el estudio OPTIC muestra que es posible mantener la eficacia con mejor perfil de seguridad.

A pesar de ser una enfermedad provocada por un único transcripto oncogénico, ampliamente estudiado, y con varias moléculas dirigidas disponibles como herramientas terapéuticas, la LMC sigue planteando desafíos clínicos cuando diferentes mecanismos juegan su rol en el desarrollo de resistencia. La disminución de la sobrevida global de los pacientes

que requieren 2, 3 o más líneas de ITK impulsa la investigación continua de nuevas opciones de tratamiento. En esta carrera, se encuentran en desarrollo nuevas drogas dirigidas al sitio de unión ATP del ABL, pero la investigación más avanzada es la de asciminib, una nueva molécula que inhibe en forma específica el bolsillo miristoil del ABL, nuevo blanco terapéutico en LMC.

Abstract

A patient with chronic phase chronic myeloid leukemia who achieves and maintains a major molecular response (MMR) has almost no chance of disease progression. But if it is not possible to bring the patient to at least this level of reduction of disease burden, or if having achieved it loses the response, we could say that although the disease may continue in the chronic phase, we must have the notion that it is timely and even urgent to take action. Approximately half of the patients who fail the first line with imatinib achieve a complete cytogenetic response with dasatinib, nilotinib or bosutinib. With equivalent efficacy, the choice of 2L will depend on the relationship between comorbidities, possible adverse effects, accessibility, dosage and preference of the treating physician. The scenario for those who fail a second generation tyrosine kinase inhibitor in 1L or even those who require a third line of treatment is less promising. Ponatinib, a 3G ITK is useful to rescue around 50% of patients who fail at least 2 ITK, but its toxicity profile, mainly at the cardiovascular level, limits its use. Recent ponatinib dose optimization research in the OPTIC study shows that it is possible to maintain efficacy with a better safety profile.

Despite being a disease caused by a known, widely studied oncogene, and with several molecular targeting as therapeutic tools, CML continues to pose clinical challenges when different underlying mechanisms play their role in the development of resistance The decrease in the overall survival of patients requiring 2 or more lines of ITK prompts the continuous investigation of new treatment options. Advancing in this race, new ATP binding site target therapies are not as advanced as asciminib, a new molecule that specifically inhibits the myristoyl pocket of ABL, new therapeutic target in CML.

Introducción: resistencia-remanencia

Aunque los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) han sido un gran avance para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) al inducir tasas de sobrevida global a largo plazo superiores al 90%, aproximadamente un cuarto de los pacientes desarrolla resistencia a ITK en algún momento de la terapia[1]. Dedicarnos a hablar de resistencia en LMC nos lleva a un escenario donde la remanencia de la enfermedad aumenta el desafío en el manejo. El hecho de que los pacientes con LMC en fase crónica (LMC-FC) que logran los objetivos terapéuticos recomendados[2] con ITK, tienen una esperanza de vida comparable a la de la población general enfatiza que los médicos tratantes debemos explicar a los pacientes la situación clínica y juntos perseguir con énfasis el logro de los mismos. Además, si un paciente no logra una respuesta óptima y falla, deberíamos tener una actitud clínica de necesidad de intervención urgente y oportuna para asegurarnos de que la LMC FC no progrese a fase acelerada o crisis blástica. Los pacientes que requieren 2, 3 y 4 o más líneas de tratamiento tienen una sobrevida libre de progresión a 5 años de 90%, 84% y 75% y una sobrevida global 80%, 53% y 38% respectivamente[3]. Sabiendo que de un escenario muy favorable podemos pasar a situaciones clínicas de manejo más difícil, nuestro rol de médicos tratantes es esencial. Hoy tenemos cinco ITKs aprobados para el tratamiento de LMC-FC: imatinib, el ITK de primera generación (ITK-1G) ; nilotinib, dasatinib y bosutinib, de segunda generación (ITK- 2G) y ponatinib, un ITK de tercera generación. La mayoría de los pacientes con LMC-FC reciben imatinib como primera línea (1L) y logran un buen control de la enfermedad a largo plazo[4]. Los primeros reportes de su uso mostraron necesidad de una segunda línea en 44% de los pacientes por efecto no satisfactorio, evento adverso o retiro del consentimiento como principales causas de suspensión[5]. Pero estudios más recientes muestran tasas de discontinuación menores, de 15-20% a 5 años[6]. Cada vez más, los pacientes reciben un ITK-2G en 1L por diversas razones. Éstas incluyen factores relacionados con el paciente y la enfermedad, factores relacionados con el tratamiento, y muchas veces con el objetivo de lograr respuestas más rápidas y / o más profundas buscando la posibilidad de intentar la remisión libre tratamiento (TFR). Teniendo varias opciones, la selección de la primera línea puede plantearse como un factor de gran relevancia al tener que decidir cuál ITK elegir. Des-

tacando que a la fecha no se ha demostrado ningún beneficio en la sobrevida global para ITK-2G comparado con imatinib[7-9] en 1L, de nuevo volvemos a sumar valor los médicos que tratamos a estos pacientes: En la gran mayoría de los casos el control de la evolución y respuesta al tratamiento, asegurando adherencia al mismo y acompañado esto con una adecuada decisión clínica al evaluar las respuestas obtenidas es más importante que el tipo de ITK que indiquemos en 1L.

Las guías de tratamiento de LMC vigentes enuncian que los objetivos de respuesta a una segunda línea de tratamiento en LMC-FC resistente son los mismos que para la 1L y también definen fallo a la segunda línea con los mismos parámetros, dejando claro que los objetivos terapéuticos de la 2L deben ser perseguidos con igual énfasis.

Pero más allá de la terapia de 2L, los datos son limitados, las guías internacionales de manejo no están tan bien definidas[2,10] y la elección de un ITK-3L o 4L plantea mayor desafío. Actualizar las opciones en este escenario nos acerca herramientas para el manejo.

Mecanismos y vías de resistencia

La resistencia a terapias dirigidas puede ser primaria que se define como la falta de respuesta al tratamiento inicial, o adquirida/secundaria que ocurre si la enfermedad recurre o progresa después de una respuesta adecuada. La última se desarrolla durante el tratamiento, implicando que la enfermedad ha desarrollado un mecanismo para evadir el bloqueo continuo del ITK[11]. Las mutaciones puntuales en el dominio quinasa BCR-ABL representan el mecanismo de resistencia más frecuente, y la exposición a múltiples ITKs junto con la progresión de enfermedad son los principales factores que influyen en su desarrollo. Sin embargo, las mutaciones no logran explicar entre el 20% y el 40% de los casos resistencia. La activación de vías de supervivencia alternativas independientes de BCR-ABL1 han sido implicadas en estos casos y también pueden explicar el fenómeno de persistencia del clon leucémico en los pacientes que responden y que no logran eliminar la enfermedad mínima residual o experimentan una recurrencia tras suspender el tratamiento a pesar de haber logrado una respuesta molecular profunda[12,13].

El análisis de mutaciones de BCR-ABL1 debe realizarse en casos de fallo a un ITK. En Argentina se utiliza la secuenciación convencional de Sanger y puede solicitarse la detección puntual de la mutación T315I por ASO PCR con resultado más rápido. La secuenciación de próxima generación (NGS) es más sensible y cada vez más estudios informan la utilidad de conocer la presencia de pequeños clones con mutaciones en niveles sólo detectables por métodos más sensibles.

Muchos pacientes con LMC lograrán alguna medida de control de la enfermedad con ITK, pero no lograrán respuestas óptimas y no encontraremos mutaciones del dominio quinasa que nos expliquen la situación. En algunos casos, estas personas pueden responder a un ITK alternativo, lo que sugiere que la enfermedad sigue siendo dependiente de la actividad quinasa BCR-ABL y / o de mecanismos de resistencia adicionales mediados por mutaciones del dominio no quinasa que pueden ser superados por los efectos fuera del blanco específico del ITK utilizado.

Se ha descripto en tumores sólidos el desarrollo de resistencia mediada por plasticidad que implica cambios transcripcionales y epigenéticos que impulsan la supervivencia de un conjunto de células de ciclo celular lento con relativa resistencia terapéutica[13]. La resistencia independiente de la mutación del dominio quinasa BCR-ABL1 en LMC podría ser análoga. Además, la enfermedad residual en pacientes que no logran una respuesta molecular profunda y en aquéllos que recaen después de un intento de discontinuación del tratamiento podría estar mediada a través de mecanismos similares. A diferencia de los tumores sólidos, los pacientes con una respuesta molecular profunda rara vez recaen durante la terapia, un hallazgo que puede estar relacionado con la relativa falta de complejidad genómica en la LMC en fase crónica.

Pero hablando de complejidad genómica se ha reportado que la resistencia independiente de la mutación del dominio quinasa BCR-ABL1 también se asocia con la presencia de mutaciones en los reguladores epigenéticos *ASXL1, DNMT3A, IDH1* y *SETBP1*[14]. De hecho, la presencia de tales mutaciones en el momento del diagnóstico se ha asociado a un mayor riesgo de fallo de tratamiento[15,16]. Además, estas mutaciones también se asocian con la progresión a crisis blástica[17]. Aun no se ha aclarado cómo actuan éstas mutaciones en la resistencia a ITK, pero se postula que conocer esta información podría predecirla

y motivar diferentes decisiones terapéuticas, aunque estos datos se encuentran en estudio y no son aplicables aún a la práctica diaria.

Resistencia a la 1L

Cuando fracasa el tratamiento con imatinib los datos sobre los resultados con los ITK-2G muestran eficacia en más de la mitad de los pacientes[18-20] logrando una respuesta que suele ser duradera. No se dispone de estudios controlados que orienten a cuál ITK elegir, por lo que la decisión debe basarse en la caracterización de células leucémicas con el estudio de mutaciones, las comorbilidades del paciente, posología, y el perfil de seguridad de los ITKs disponibles, para que la actividad terapéutica se combine con la mejor tolerabilidad. La opción del trasplante de médula ósea todavía está lejos para la mayoría de los pacientes en tratamiento con ITK-2G en 2L post imatinib, aunque suma información iniciar el estudio de donantes, fundamentalmente en aquellos pacientes con mutación T315I que van a iniciar ponatinib en 2L.

Resistencia a la segunda línea y más - Tratamiento luego del fallo a ITK-2G

Avanzando en las situaciones que podemos tener que atender, hay escasez de datos para guiar la toma de decisiones clínicas después de la falla de ITK-2G, ya sea si se ha utilizado en primera o segunda línea (2L). No existe una guía precisa para los pacientes que fallan un ITK-2G. Las recomendaciones existentes incluyen como opciones al mismo nivel: el uso de otro ITK-2G, ponatinib, trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (alo-TCMH) o un ensayo clínico. Por lo tanto, existe una necesidad insatisfecha para la orientación de prácticas y acciones sobre cómo tratar a los pacientes que no logran el control de enfermedad con un ITK-2G. Se describe la información disponible para cada una de las posibles opciones.

- Otro ITK2G

Tengamos en cuenta que la situación de fallo a un ITK-2G en 1L pueden representar una población de pacientes con pronóstico más desfavorable que aquellos que fallan a imatinib en 1L.

En esta situación se debe realizar un análisis mutacional, evaluar comorbilidades e iniciar la búsqueda de un donante adecuado para el alo-TCMH si no se realizó antes. El tratamiento debe entonces decidirse en función del perfil de mutación y las comorbilidades.

En caso de que se identifique una mutación, es posible elegir en forma racional de acuerdo a la sensibilidad a ITK de las mutaciones conocidas que es una herramienta valiosa para los médicos que tratamos LMC. Los diferentes ITK presentan un espectro de actividad no superpuesto: ponatinib es el ITK con mayor cobertura y el único activo contra la mutación T315I; dasatinib y bosutinib son eficaces en casos de mutaciones que afectan el "bucle p" del dominio de quinasa Abl (residuos 250-255), a diferencia del nilotinib, que también es inactivo contra el mutantes F359I / V. Bosutinib ejerce una buena actividad contra las mutaciones seleccionadas de dasatinib (como la F317L) y las resistentes a nilotinib (como los 359 mutantes ya mencionados). Como resultado de este espectro de actividad ejercida por los diferentes ITK, la mutación que permanece más problemática es la 255 (especialmente la E255K, ya que no hay TKI, incluyendo ponatinib, que garantice un control efectivo sobre la misma), o la presencia de mutaciones complejas que involucren más de una posición[21]. Si bien los ITK -2G y el ponatinib son eficaces contra la mayoría de las mutaciones del dominio quinasa, se conoce que no pueden vencer la resistencia por otras causas, como la evolución clonal con la aparición de alteraciones citogenéticas adicionales.

Tras la resistencia a un ITK-2G, indicar en tercera línea otro ITK-2G podría ser una opción, por ejemplo, después de la resistencia a imatinib y nilotinib, es factible el tratamiento posterior con dasatinib o bosutinib. Sin embargo, la evidencia muestra un valor limitado de esta conducta con tasas de respuesta citogenética completa (RCC) para nilotinib o dasatinib secuencial que oscilan entre el 10 y el 35% en los estudios de tercera línea (3L) o posteriores, y muchos de los pacientes que respondieron recibieron el ITK-2G por intolerancia en lugar de resistencia[22]. Además, sólo un número reducido de pacientes permaneció en tratamiento por tiempo prolongado, lo que indica una tasa sustancial de fracaso en los estudios. Otras evidencias del uso de ITK de 2G en tercera línea proviene de los ensayos con bosutinib en los que la probabilidad de RCC fue del 26% y, después de 4 años de seguimiento, sólo el 24% continuaban en tratamiento[23]. Está claro que en con esta opción en tercera línea las posibilidades de éxito son

limitadas.

- El ITK-3G: ponatinib

Ponatinib es el ITK-3G aprobado para pacientes con LMC resistente a ≥ 2 líneas de tratamiento y es el único aprobado para pacientes con mutación T315I[38,46]. Las guías ELN 2020 recomiendan su uso sobre otro ITK2G en pacientes resistentes a ITK2G que no tienen factores de riesgo cardiovascular, sin especificar presencia de mutaciones[2].

El beneficio del uso temprano de ponatinib es especialmente evidente para los pacientes que demuestran resistencia a TKI de segunda generación en 1L y 2L. La recomendación se basa en la evidencia del estudio PACE[24] y del estudio OPTIC[25] reportado más recientemente.

El ensayo PACE[24] fue un estudio de fase 2 de ponatinib en pacientes con LMC-FC, crisis blástica o leucemia linfoblástica aguda resistente / intolerante a dasatinib o nilotinib, o portadores de la mutación BCR-ABL1 T315I. A 5 años los resultados finales demostraron que el 54% y el 60% de los pacientes con LMC con FC resistentes a dos o más inhibidores de la tirosina quinasa previos lograron RCC y respuesta citogenética mayor (RCM) respectivamente, con el 82% de los pacientes en FC respondedores que permanecen en RCM a los 5 años. Estos resultados superan la eficacia de los ITK-2G en líneas subsecuentes, y si tomamos los datos de los pacientes con LMC-FC que recibieron menos líneas de ITK previas lograron respuestas citogenéticas y moleculares más altas. Con uno (n = 16), dos (n = 98), tres (n = 141) o cuatro (n = 12) ITKs previos, 75%, 70%, 49% y 58% lograron una RCM, respectivamente. Ademas, el 63%, 42%, 36% y el 8% alcanzaron una RMM, respectivamente. Esto apoyaría la introducción más temprana de esta mólecula cuando identificamos falla de tratamiento. La mediana de tiempo hasta la RCM o RCC fue de 3 meses, lo que permitiría en la práctica diaria la identificación precoz de pacientes con menor posibilidad de respuesta a quienes debemos ir orientando a otra opción terapéutica como el alo-TCMH.

Pero a pesar de esta eficacia superior, hay datos concretos que debemos tener muy presentes a la hora de indicar el ponatinib. El seguimiento a largo plazo del estudio PACE y el análisis de otros pacientes tratados con ponatinib revelaron una alta tasa de eventos arterio oclusivos, situación que llevó a la eliminación temporal de ponatinib del mercado a fines de 2013 (la FDA volvió a autorizar la venta de ponatinib en febrero de 2014). En el ensayo PACE, se implementaron reducciones preventivas de dosis para disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares, sobre todo obstrucción arterial. Sin embargo, la reducción de la dosis puede provocar la pérdida de respuesta. Los investigadores se preguntaron si la dosis inicial aprobada de ponatinib (45 mg / día) era demasiado alta para una seguridad y eficacia óptimas.

Los datos del estudio prospectivo OPTIC [25], diseñado para comprender mejor el perfil beneficio-riesgo de tres dosis iniciales diferentes de ponatinib en LMC FC proporcionan información sobre el óptimo manejo de dosis de ponatinib. Se inició ponatinib a una dosis inicial de: 45 mg / día (cohorte A), 30 mg / día (cohorte B) y 15 mg / día (cohorte C) con reducción a 15 mg por día cuando los pacientes alcanzaron ≤1% de BCR-ABL1IS o experimentaron un efecto adverso (EA). El objetivo primario fue el logro de ≤1% de transcripto BCR-ABL1 o menos a los 12 meses de tratamiento y en análisis interino demostró que 38,7%, 27,4% y 26,5% de los pacientes de las cohortes A, B y C, respectivamente, lo lograron. A los 12 meses, el 42% de los 88 pacientes del ensayo OPTIC que estaban recibiendo el nuevo régimen de dosificación alcanzaron el criterio de valoración principal de ≤1% de BCR-ABL1 y, con una mediana de seguimiento de 28,5 meses, el 73% de esos pacientes mantuvo la respuesta. Cabe aclarar que para los pacientes con mutación T315I la tasa de respuesta fue mayor en la cohorte que inició con 45 mg día. Este estudio respalda la aprobación de ponatinib para LMC-FC resistente con la recomendación de iniciar con 45 mg y reducir a 15 mg al lograr ≤1% de BCR-ABL1 para minimizar el riesgo de eventos adversos (se presentaron sólo 5% eventos arterio oclusivos hasta el último reporte del estudio que aún se encuentra en curso).

Destacando que no existe una contraindicación absoluta de ningún ITK basado en comorbilidades, los riesgos potenciales deben analizarse con los beneficios del tratamiento de cada caso en particular. Ya sabemos que cada ITK tiene un perfil de toxicidad asociado, que requiere que ciertos pacientes sean cuidadosamente seleccionados y monitoreados durante el tratamiento. Es fundamental valorar el riesgo cardiovascular, de enfermedad metabólica, interacciones con medicación concomitante y co-

morbilidades. Cuando ponatinib no es apropiado, la decisión tras resistencia a un ITK-2G es compleja, un alo-TCMH o un ensayo clínico son ambos opciones racionales.

- Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas

El alo-TCMH puede ofrecer la posibilidad de supervivencia a largo plazo para los pacientes elegibles, y una recomendación clave es que la búsqueda de un donante debe comenzar tan pronto como el paciente falle un ITK-2G.

Sólo un tercio de los pacientes que requieren alo-TCMH tiene un donante emparentado compatible que es la mejor opción en este escenario. En otros casos la opción es la identificación de un donante haploidéntico o no emparentado HLA compatible pero la búsqueda de un donante no emparentado compatible puede demorar. Si bien estamos hablando de pacientes en FC, existe la posibilidad de progresión o de evolución con complicaciones que resulten en su deterioro llevándolos a un estado clínico inadecuado para el trasplante. En esta situación un donante haploidéntico puede ser la opción preferida y eso dependerá de la decisión de todo el equipo tratante.

La consideración temprana del alo-TCMH es crucial y debe ser discutido con el paciente lo antes posible en casos de resistencia a ITK-2G. La heterogeneidad de riesgos alrededor del trasplante como mortalidad sin recaída o enfermedad injerto contra huésped hace que la indicación en casos de FC sea compleja. Actualmente no hay consenso uniforme y cada decisión debe basarse en la evaluación individual de riesgos y beneficios. Sin embargo, retrasar el trasplante hasta que se hayan agotado todos los inhibidores de la tirosina quinasa disponibles puede ser inapropiado para algunos pacientes, especialmente aquéllos con parámetros desfavorables que pueden no beneficiarse de más tratamiento con ITK. La presencia de alto riesgo como aparición de alteraciones cromosómicas adicionales (cariotipos complejos, isocromosoma 17, anomalías en el cromosoma 3, mono 7 y trisomía 8) son un factor que aclara el escenario apoyando la indicación[2]. Otra indicación donde puede ser apropiado el trasplante tras fallo a ITK-2G, incluso antes de usar ponatinib, sería el caso de pacientes jóvenes con hermano donante idéntico disponible.

En los países de recursos limitados, el gasto único de un trasplante puede ser menor que el tratamiento con ITK de por vida. El trasplante temprano, por regla general, mejora el resultado. Si el paciente también ha fracasado a ponatinib, el riesgo de progresión es alto. Alguien que progresa a fase acelerada durante el tratamiento es candidato a un trasplante inmediato y para los pacientes que presentan crisis blástica, antes de realizar el TCMH se debe lograr el retorno a fase crónica con poliquimioterapia asociada a ITK.

Para los pacientes que no son elegibles para trasplante y que han agotado todos los ITKs disponibles, la opción de interferón u omacetaxina[2] podría ser útil aunque el acceso suele ser difícil en la Argentina. De estar disponible, la inclusión en un ensayos clínico con nuevas drogas puede ser apropiada.

- Nuevas opciones

Existe un campo activo en búsqueda de nuevas moléculas que puedan ser más eficaces en el escenario de falla 2 ITK. Aunque varios nuevos agentes se encuentran es estudio, asciminib, es la droga más avanzada en etapas de investigación para esta indicación. A diferencia de los ITK que bloquean el sitio de unión al ATP de la quinasa BCR-ABL1 y otras quinasas fuera del blanco dirigido, asciminib se une al bolsillo de unión de miristoilo en el dominio quinasa de ABL1. Como no está dirigida al sitio de unión del ATP, mantiene una actividad sustancial contra las mutaciones del dominio quinasa que imparten una resistencia adquirida a los fármacos que compiten con ATP. Asciminib puede ayudar a contrarrestar la resistencia e intolerancia a los ITK y se está estudiando en varios ensayos clínicos con la esperanza de tener esta opción disponible para los pacientes que fallan a multiples líneas de tratamiento.

El ensayo clínico fase 1[26] incluyó pacientes en FC muy pretratada (y varios pacientes con LMC en fase acelerada), logrando RHC y RCC en el 92% y 54% de los pacientes, respectivamente. A 12 meses 48% de los pacientes logró la RMM inclusive en 57% de pacientes con antecedentes de intolerancia o resistencia a ponatinib.

El estudio de fase III ASCEMBL[27] compara asciminib 40 mg cada 12 hs vs bosutinib en pacientes en fase crónica resistentes a ≥2 ITK y en el análisis primario se alcanzó el objetivo primario de logro de RMM a las 24 semanas con superioridad estadísticamente significativa a favor de asciminib. La monoterapia con asciminib fue bien tolerada, con necesidad de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos

en solo el 6,2%.

A pesar de la variedad de opciones discutidas, puede haber pacientes para quienes ninguna de estas sea apropiada: que no pueden recibir ponatinib o un inhibidor de la tirosina quinasa de segunda generación, o que no son elegible para ensayo clínico o alo-TCMH. En tales casos, la opción de interferón-alfa, omacetaxina y hasta sólo soporte para transitar la enfermedad en etapas avanzadas, controlando los síntomas, podría ser lo apropiado y realista desde nuestro lugar como hematólogos.

Comentario final

El panorama del tratamiento de la LMC sigue evolucionando rápidamente y aunque se han logrado avances incomparables en la comprensión y terapéutica de la enfermedad, aún queda camino por recorrer. Para los pacientes que fallan a la 1L con imatinib, la decisión de indicar un ITK 2 G en 2L está apoyada por amplia literatura, la conducta y las pautas de seguimiento son claras. Pero el escenario para los que fallan ITK 2G, en 1L o 2L, no está tan demarcado teniendo que valorar y seleccionar la mejor opción en cada caso individual. Se están explorando enfoques y estrategias para superar la resistencia mediada por mutaciones, la resistencia por mecanismos independientes de BCR-ABL1 y estrategias dirigidas a la célula madre leucémica, con el fin de abordar una importante necesidad clínica insatisfecha de una proporción significativa de pacientes. Esto jerarquiza la importancia de mantenernos actualizados, entrenar nuestra resiliencia para encarar la resistencia y así poder ofrecer a los pacientes en esta situación clínica su mejor opción.

Por qué encarar resistencia con resiliencia…

Resiliencia no significa soportar algo difícil, ser estoico o atravesar la situación sólo. Ser capaz de buscar el apoyo es un componente fundamental de la resiliencia.

- ***Conectarse.*** *Construir redes profesionales para el manejo-tanto interdisciplinarias como con otros colegas hematólogos.*
- ***Hacer que cada día tenga sentido.*** *Remarcar el propósito de una perfecta adherencia, y valorar logros para que el paciente tenga metas claras que ayuden a mirar hacia el futuro con sentido y así ejercer su rol protagónico.*
- ***Aprender de la experiencia.*** *Valorar las habilidades y estrategias de cada caso, identificar patrones de pacientes y de respuesta (desde personalidad hasta curva de disminución de transcriptos, etc.) para guiar conductas.*
- ***Mantener la esperanza.*** *Enfatizar al paciente el trabajo en equipo estando presente. Aceptar e incluso anticipar el cambio hace más fácil adaptarse y ver los nuevos retos.*
- ***Ser proactivo.*** *Reconocer la falla temprana, detectar falta de adherencia y tomar conductas oportunas con las metas claras para el manejo óptimo de la LMC.*

Conflictos de interés: La autora declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Bristol Myers Squibb por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Gunnarsson N, Sandin F, Höglund M y col. Population-based assessment of chronic myeloid leukemia in Sweden: striking increase in survival and prevalence. Eur J Haematol. 2016 Oct;97(4):387-92.
2. Hehlmann R. The New ELN Recommendations for Treating CML. J Clin Med. 2020 Nov 16;9(11):3671.
3. Mary Akosile, Sherry Pierce, BA,Mark Brandt y col. Survival Impact of Patients with Chronic Myeloid Leukemia Due to Failure from the Use of One or More Tyrosine Kinase Inhibitors. Blood (2015) 126 (23): 1587
4. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F y col. Sixyear follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia 2009;23: 1054-106.
5. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F y col. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2017 Mar 9;376(10):917-927.
6. Vigano I, Di Giacomo N, Bozzani S y col. Firstline treatment of 102 chronic myeloid leukemia patients with imatinib: A long-term single institution analysis. Am J Hematol 2014;89:E184- E18.
7. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA y col. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. Leukemia. 2021 Feb;35(2):440-453.
8. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. J Clin Oncol. 2016 Jul 10;34(20):2333-40.
9. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW y col. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. J Clin Oncol. 2018 Jan 20;36(3):231-237.
10. Deininger MW, Shah NP, Altman JK y col. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020 Oct 1;18(10):1385-1415.
11. Talati C, Pinilla-Ibarz J. Resistance in chronic myeloid leukemia: definitions and novel therapeutic agents. Curr Opin Hematol. (2018) 25:154-61.
12. Lovly CM, Shaw AT. Molecular pathways: resistance to kinase inhibitors and implications for therapeutic strategies. Clin Cancer Res. (2014) 20:2249-56.
13. Braun TP, Eide CA, Druker BJ. Response and Resistance to BCR-ABL1-Targeted Therapies. Cancer Cell. 2020 Apr 13;37(4):530-542. doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.006. PMID: 32289275; PMCID: PMC7722523.
14. Kim T, Tyndel MS, Zhang Z y col. Exome sequencing reveals DNMT3A and ASXL1 variants associate with progression of chronic myeloid leukemia after tyrosine kinase inhibitor therapy. Leuk Res. 2017 Aug;59:142-148.
15. Branford S, Kim DDH, Apperley JF y col. International CML Foundation Genomics Alliance. Laying the foundation for genomically-based risk assessment in chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2019 Aug;33(8):1835-1850.
16. Soverini S, Abruzzese E, Bocchia M y col. Next-generation sequencing for BCR-ABL1 kinase domain mutation testing in patients with chronic myeloid leukemia: a position paper. J Hematol Oncol. 2019 Dec 5;12(1):131.
17. Giotopoulos G, van der Weyden L, Osaki H y col. A novel mouse model identifies cooperating mutations and therapeutic targets critical for chronic myeloid leukemia progression. J Exp Med. 2015 Sep 21;212(10):1551-69.
18. Shah NP, Guilhot F, Cortes JE y col. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. Blood. 2014 Apr 10;123(15):2317-24.
19. Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G y col. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. Leukemia. 2010 Jul;24(7):1299-301.
20. Gambacorti-Passerini C, Brümmendorf TH, Kim DW y col. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. Am J Hematol. 2014 Jul;89(7):732-42.
21. Zabriskie MS, Eide CA, Tantravahi SK y col. BCR-ABL1 compound mutations combining key kinase domain positions confer clinical resistance to ponatinib in Ph chromosome-positive leukemia. Cancer Cell. 2014 Sep 8;26(3):428-442.
22. Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S y col. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. Blood. 2009 Nov 12;114(20):4361-8.
23. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM y col. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. Blood. 2012 Apr 12;119(15):3403-12.
24. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J y col. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood. 2018 Jul 26;132(4):393-404.
25. Cortes J, Apperley JF, Lomaia E y col. Ponatinib Dose-Ranging Study in Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: A Randomized, Open-Label Phase 2 Clinical Trial. Blood. 2021 Aug 18: blood.2021012082. doi: 10.1182/blood.2021012082. Epub ahead of print. PMID: 34407543.
26. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE y col. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. New Engl. J. Med 381, 2315-2326.
27. Rea D, Mauro MJ, Boquimpani C y col. A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Asciminib, a STAMP Inhibitor, vs Bosutinib in CML After ≥2 Prior TKIs. Blood. 2021 Aug 18:blood.2020009984. doi: 10.1182/blood.2020009984. Epub ahead of print.

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.

Dímero-D en COVID-19: utilidad clínica y costo-efectividad

D-dimer in COVID-19: clinical utility and cost-effectiveness

Privitera, Veronica[1]; Rosa, Claudio[2]

[1] Sección de Hematología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.
[2] Laboratorio de Hematología. Hospital Universitario Austral. Pilar. Argentina.

veronica.privitera@hospitalitaliano.org.ar
crosa@cas.austral.edu.ar

SIMPOSIO SAH-CAHT

Farmacoeconomía durante la pandemia: ¿Cómo utilizamos los recursos disponibles?

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 321-333
Octubre 2021

Palabras claves: Dímero D, COVID-19, trombosis.

Keywords: D-dimer, COVID-19, thrombosis.

Introducción

El Dímero D y COVID-19

El Dímero D es una mezcla heterogénea de productos de degradación generados a partir de la digestión de la fibrina por la plasmina. Dado que el Dímero D resulta de la acción secuencial de la trombina, el factor XIIIa y la plasmina, es un importante biomarcador de activación de la coagulación y la fibrinólisis, disponible en los laboratorios[(1)]. Los pacientes con COVID-19 pueden presentar en su evolución una coagulopatía (coagulopatía asociada al COVID-19 o CAC) que se caracteriza por un estado protrombótico. El Dímero D ha sido propuesto como un biomarcador de laboratorio de utilidad pronóstica al ingreso y durante la internación como marcador de severidad de la enfermedad.

Diferentes estudios han encontrado niveles de Dímero D elevados de forma significativa en pacientes con COVID-19 grave, en comparación con aquellos cuyos síntomas fueron más leves y con los sujetos sanos. En la carta al lector de Lippi y Plebani[(2)] acerca de las anormalidades del laboratorio en pacientes con la infección por COVID-19 publicada en febrero del 2020, los autores recopilaron los distintos reportes conocidos hasta ese momento, que hablaban de un aumento del Dímero D entre un 36-43%. Guan y col[(3)], presentaron en New England Journal of Medicine (NEJM) un estudio retrospectivo con 1099 pacientes de 552 hospitales de China, en donde analizaron las características clínicas de la enfermedad provocada por el COVID-19. Los niveles de Dímero D se encontraron elevados en el 46% de todos los pacientes, en el 60% de los pacientes que presentaron enfermedad severa y en el 69% de los pacientes que alcanzaron el punto final primario compuesto: admisión en unidad de cuidados intensivos (UCI), requerimiento de ventilación mecánica o muerte. En un metaanálisis de 23 artículos publicado en junio 2020 por Bao y col[(4)], encontraron que el Dímero D estuvo aumentado en un 29% (534/1845 pacientes). En los casos severos el Dímero D estuvo elevado 2.74 veces, con respecto a los no severos (1.29 vs 0.47 mg/L).

Recordemos que la vida media de este biomarcador es de 6 a 8 h, con una depuración principalmente renal y por el sistema retículo-endotelial (SRE). En individuos normales hay niveles detectables de Dímero D, ya que entre el 2 a 3% del fibrinógeno es convertido en fibrina. Un aumento de este biomarcador puede ser tanto fisiológico como patológico.

En neonatos, personas de edad avanzada y embarazadas se encuentran niveles normalmente superiores a los valores de referencia de adultos.

En situaciones patológicas asociadas a trombosis, como el accidente cerebrovascular (ACV), la trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) y la coagulación intravascular diseminada (CID) vamos a encontrar niveles muy elevados de Dímero D, que dependen del potencial fibrinolítico y del tiempo transcurrido desde la trombosis.

Otras numerosas situaciones no relacionadas a trombosis en las que está aumentado este biomarcador son: hemorragia, cáncer, síndrome de distrés respiratorio, hemólisis, enfermedad renal, enfermedad hepática, falla cardíaca congestiva, infección, cirugía reciente, trauma, quemaduras, artritis reumatoidea y en pacientes internados. En COVID-19 se considera que además de las comorbilidades que presenta el paciente, otras causas subyacentes que explican el Dímero D elevado son la edad avanzada, la inmovilización, la obesidad, el TEV y la trombosis pulmonar localizada[5]. Ver Figura 1.

En lo que respecta a la fisiopatología de la infección por el virus SARS-CoV-2, se postula que el Dímero D aumenta por la fibrinólisis sistémica de los coágulos formados en la microvasculatura pulmonar y los eventuales trombos venosos (fuente intravascular) y además también se generarían a partir de la digestión de la fibrina que se deposita en el espacio aéreo alveolar de los pacientes con cuadros severos de COVID-19 (fuente extravascular). De esta forma se explicarían los muy elevados niveles de este biomarcador que han sido reportados.

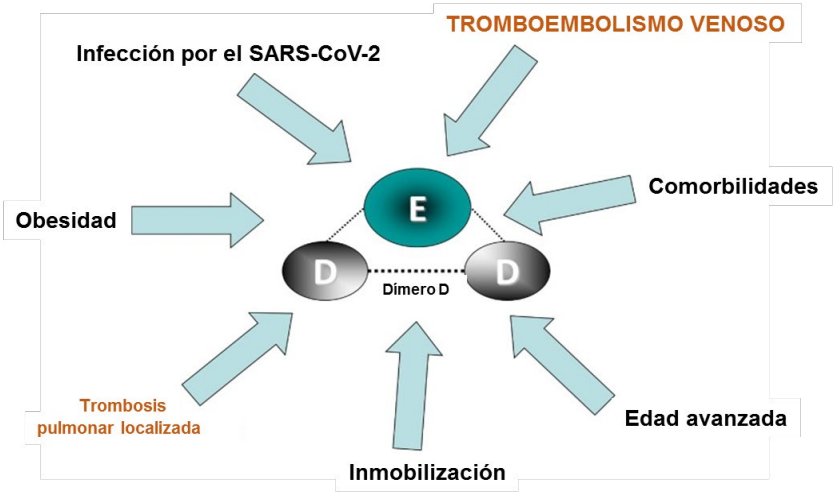
Medición del Dímero D

Existen numerosos métodos en el mercado con distintos formatos y fundamentos. Hay ensayos cualitativos, semicuantitativos y cuantitativos. También se clasifican en métodos utilizados en los laboratorios y de tipo "Point of Care Test" (POCT) o "al pie de cama". En la actualidad existen más de 30 diferentes ensayos y todos utilizan anticuerpos monoclonales para la detección de los Dímeros D, que pueden tener diferente especificidad para los distintos productos de degradación que resultan de la digestión de la fibrina y que reaccionan contra epitopes específicos con la fibrina entrecruzada. Lo que se mide en un ensayo de Dímero D no es una molécula única, sino un conjunto heterogéneo de entidades liberadas por la plasmina de la fibrina y que contienen los dominios D adyacentes entrecruzados.

Es muy importante destacar que los resultados NO son intercambiables entre los distintos métodos de laboratorio y tampoco con los de tipo POCT. A pesar de varios intentos, todavía no se ha logrado la estandarización ni tampoco la armonización de los distintos ensayos disponibles en el mercado.

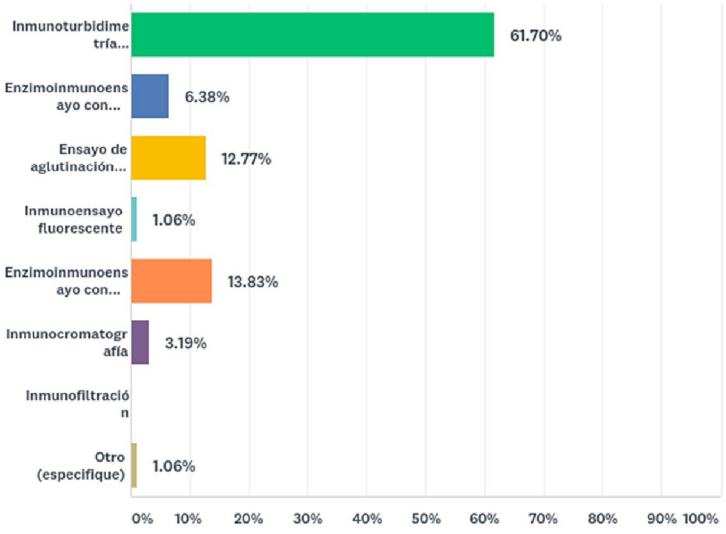
De acuerdo a los resultados de la encuesta sobre Dímero D en Latinoamérica presentados en el XXVI Congreso del Grupo CLAHT de Costa Rica en 2019, los ensayos de laboratorio más utilizados en nuestro medio son los inmunoturbidimétricos (62%) y enzimoinmunoensayos con flourescencia ELFA (Enzyme-Linked Immunofluorescence Assay) (14%). Ver Figura 2.

Figura 1.



Adaptado de Lippi G, Favaloro E.https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.040

Figura 2.



Para los pacientes con COVID-19 se requiere contar en el laboratorio con un método de Dímero D cuantitativo con un rango reportable adecuado, ya que se observan resultados muy elevados en los pacientes severos.

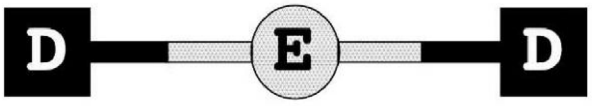
En el Congreso 2021 del Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis (Grupo CAHT) se presentaron los resultados de un estudio multicéntrico realizado en los laboratorios del Hospital Británico, de la Unidad Asistencial "César Milstein" y del Hospital Universitario Austral, Se realizó un estudio comparativo de 4 métodos de Dímero D en 46 muestras de pacientes COVID-19 y se encontró que los 4 métodos no son comparables. No se aconseja extrapolar valores de corte absolutos o en función del límite superior normal entre diferentes métodos.

Unidades de Dímero D

En los distintos ensayos se utilizan dos tipos de calibradores y en consecuencia existen dos tipos de unidades en que se expresan los resultados de Dímero D: las unidades equivalentes de fibrinógeno (FEU en inglés), y las unidades Dímero D (DDU en inglés). Las unidades DDU expresan el peso del fragmento de Dímero D propiamente dicho, en cambio las unidades FEU expresan el peso del fragmento en términos del fibrinógeno, convertido en fibrina de la cual el Dímero D proviene.



D-dimer Unit (DDU): 195 kDa

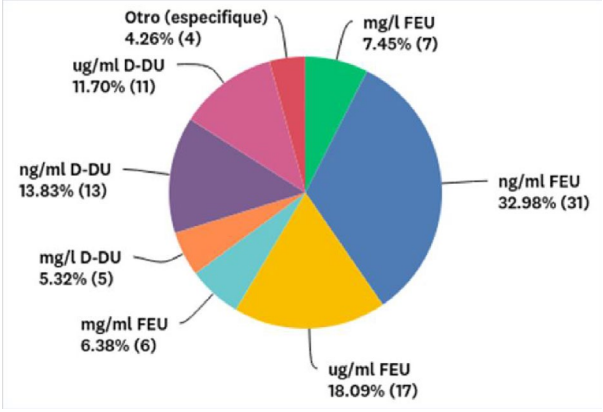


Fibrinogen Equivalent Units (FEU): 340 kDa

Además los resultados se expresan en distintas unidades de concentración: ng/mL, mg/L, µg/mL y otras. En la siguiente tabla vemos algunos ejemplos de unidades utilizadas en diferentes ensayos[6,7].

Ensayo	Tipo unidad	Unidades de concentración
Biomerieux VIDAS/miniVIDAS	FEU	ng/mL
Alere Triage D-dimer Test	DDU	ng/mL
Diagnostica Stago LIA	FEU	µg/mL
HemosIL D-dimer HS	DDU	ng/mL
HemosIL D-dimer HS 500	FEU	ng/mL
Roche Tinaquant	FEU	µg/mL
Siemens Diagnostic Stratus CS	FEU	ng/mL
Innovance D-dimer	FEU	mg/L

De acuerdo a los resultados de la encuesta sobre Dímero D en Latinoamérica presentados en el XXVI Congreso del Grupo CLAHT de Costa Rica en 2019, vemos en el siguiente diagrama de tortas la variedad de unidades que se utilizan en nuestro medio.



El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) es una organización sin fines de lucro que promueve el desarrollo y el uso de normas y pautas de consenso de laboratorio. Según la guía CLSI H59:"A Quantitative D-dimer for the Exclusion of Venous Thromboembolic Disease", los resultados deben informarse en las unidades que especifica el fabricante y no deben convertirse[8].

En los reportes de pacientes COVID-19 en la literatura, encontramos resultados informados con diferentes unidades y en muchos casos no se describe el método utilizado en el estudio. Los resultados de Dímero D realizados con distintos métodos no son intercambiables.

Condiciones pre-analíticas para el Dímero D

Según la Guía de la CLSI H59:

- La muestra puede ser plasma o sangre entera extraída por aguja, sistema con vacío o punción digital.
- De acuerdo a los requerimientos del método se puede utilizar citrato de sodio 3,2%, EDTA o heparina como anticoagulante.
- El procesamiento, transporte y almacenamiento: según la norma CLSI H21 para estudios de coagulación.
- El Dímero D es estable a temperatura ambiente entre 4 y 24 horas según distintos autores.
- La muestra se puede almacenar hasta 24 meses a -24°o -70°C, sin embargo por la situación clínica en que se realiza la determinación, debería ser informada idealmente antes de la hora.

Utilidad clínica del dímero D

Valor pronóstico del Dímero D en COVID-19

En la siguiente tabla, adaptada del consenso de expertos publicado en el Journal of American College of Cardiology (JACC) en abril del 2020, se presenta un resumen de algunas de las series de casos que habían sido reportadas al inicio de la pandemia por distintos autores, con los resultados obtenidos en China. Se muestran los valores de las medianas de Dímero D, expresadas en mg/L, que en distintos escenarios de comparación permiten diferenciar entre pacientes severos vs no severos, que requirieron admisión en UCI vs No UCI y sobrevivientes vs No sobrevivientes[9].

En la última columna se incluye el resultado de un metaanálisis realizado a partir de 4 estudios y publicado por Lippi y Favaloro[10], en donde encontraron que un Dímero D de 3.0 mg/L (6 veces el límite superior normal) podría ser considerado como valor de corte de severidad de la enfermedad.

En el estudio de cohorte retrospectivo publicado por Zhou y col[11], analizaron el curso clínico y los factores de riesgo para mortalidad de 191 pacientes internados con COVID-19 en China. Encontraron que en un análisis multivariado los pacientes con un Dímero D >1 ug/ml al ingreso (2 veces el valor superior normal) tenían 18 veces más riesgo de mortalidad, con un p valor significativo (p=0.0033).

	Han 2020 (n=94)	Huang 2020 (n=41)	Zhou 2020 (n=191)	Gao 2020 (n=43)	Wang 2020 (n=138)	Wu 2020 (n=201)	Tang 2020 (n=183)	Lippi 2020 (n=553)
Escenario de comparación	Severos vs No severos	UCI vs No UCI	No sobrevivientes vs sobrevivientes	Severos vs No severos	UCI vs No UCI	No sobrevivientes vs sobrevivientes	No sobrevivientes vs sobrevivientes	Severos vs No severos
Dímero D (mg/L)	19,1 vs 2,1	2,4 vs 0,5	5,2 vs 0,6	0,5 vs 0,2	0,4 vs 0,2	4,0 vs 0,5	2,1 vs 0,6	3,0

Adaptado de Bikdeli B et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up, Journal of the American College of Cardiology (2020).

Factores de riesgo asociados con mortalidad intrahospitalaria

Dímero D (ug/ml)	OR Univariable (95% IC)	P valor	OR Multivariado (95% IC)	P valor
≤0.5	1 (ref)	-	1 (ref)	-
>0.5	1.96 (0.52-7.43)	0.32	2.14 (0.21-21.39)	0.52
>1	20.04 (6.52-61.56)	<0.0001	18.42 (2.64-128.55)	0.0033

Adaptado de Zhou et al. Lancet 2020; 395: 1054–62 Thrombosis and Haemostasis, 02 Apr 2020, 120(5):876-878.

En abril 2020, Zhang y col[12], presentaron los resultados de un estudio más riguroso para definir la utilidad del Dímero D para predecir mortalidad hospitalaria en COVID-19. En los 343 pacientes analizados, encontraron que la mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor (HR: 51.5, p<0.001) en pacientes con Dímero D ≥ 2.0 µg/ml (4 veces el límite superior normal (LSN)) al ingreso, que en aquellos que tenían Dímero D < 2.0 µg/ml al ingreso.

El punto de corte de Dímero D de 2.0 µg/mL al ingreso (DD 4 x LSN) permitió predecir mayor mortalidad con un área bajo la curva ROC de 0,89.

Tras el ajuste por posibles factores de confusión (edad, sexo y comorbilidades), reportaron que un nivel elevado de Dímero D se asocia a mayor mortalidad (aHR 22,4; IC 95%: 2,86-175,7). No obstante, la mortalidad global fue sólo del 3,8%, lo que refleja una población menos grave.

Gris y col[13], se refirieron a las limitaciones metodológicas importantes de este estudio, ya que es puramente retrospectivo, con un probable sesgo de selección y sin una cohorte de validación. Además no se evaluaron los tratamientos antitrombóticos, tampoco describieron las variaciones día a día del biomarcador y el valor de las mismas durante la internación. El valor predictivo podría variar según los días de internación y no se calculan los VPP y VPN. Es un análisis univariante, no multivariante y no se conoció el impacto de los factores de confusión.

Es muy interesante el trabajo de revisión sistemática presentado por Moreno G y col[14] en mayo 2020, en el que intentaron responder, entre otras, a la pregunta: ¿Los niveles de Dímeros D se asocian con el pronóstico de pacientes con COVID-19? Se analizaron los metaanálisis, estudios observacionales, artículos de revisión y guías clínicas referentes a pacientes adultos hospitalizados por COVID-19. Para evaluar la calidad de la evidencia sólo tuvieron en cuenta los artículos originales. Se plantearon preguntas en formato PICO con interés clínico para obtener las conclusiones y la calidad de la evidencia se basó en el sistema Grading of Recommendations Assesment, Development and Evaluation (GRADE). En caso de desacuerdo, este fue resuelto mediante consenso del grupo. Tras la búsqueda bibliográfica se obtuvieron 238 estudios, de los cuales se incluyeron finalmente 24 estudios para su análisis cualitativo y la elaboración de las recomendaciones. Conclusión**:** El Dímero D en pacientes con COVID-19 se asocia a mayor gravedad, progresión de la enfermedad, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y muerte (calidad de la evidencia baja).

Recomendación: Se recomienda monitorizar los niveles de Dímero D al ingreso y cada 24-48 h, como herramienta en la evaluación del pronóstico y de la progresión de la enfermedad (fuerza de la recomendación: débil a favor).

En resumen, los autores declaran que el nivel de Dímero D parece estar asociado con el pronóstico en pacientes con COVID-19, como predictor de gravedad e incluso de mortalidad. No obstante, dado que la mayoría de los estudios hasta el momento publicados fueron realizados en China y con población muy heterogénea en cuanto a la gravedad, con posible sesgo de selección y factores de confusión, se requiere mayor evidencia científica para confirmar dicha asociación.

Al Samkari y col[15], publicaron en Blood en junio 2000, un estudio observacional retrospectivo multicéntrico con 400 pacientes internados en 5 instituciones de salud de EEUU (144 con enfermedad crítica), recibiendo dosis estándar profilácticas de anticoagulación. Observaron que la elevación de Dímero D al ingreso tuvo valor predictivo de eventos de trombosis, sangrado, enfermedad crítica y muerte en pacientes con COVID-19. En un análisis multivariado el Dímero D >2500 ng/ml arrojó un Odds ratio ajustado (aOR) 6.79 para trombosis, aOR 3.56

para sangrado, aOR 2.05 para enfermedad crítica y un aOR 15.14 para mortalidad.

Un trabajo sobre el valor pronóstico del Dímero D en pacientes hospitalizados con COVID-19, fue publicado en agosto 2020 por Berger y col[16], en el que estudiaron 2377 pacientes adultos en un sistema hospitalario de New York. El 76% tuvieron valores mayores al punto de corte del método al ingreso (Dímero D>230 ng/ml DDU). Los pacientes que presentaron valores de Dímero D elevados al ingreso tuvieron 2.4 veces (aOR) más probabilidad de tener enfermedad crítica que aquellos con Dímero D normal al ingreso (p<0.001). También tuvieron un odds ratio ajustado (aOR): 1.9 para cualquier evento trombótico (p<0.001), aOR: 2.4 para injuria renal aguda (p<0.001) y aOR: de 2.1 para mortalidad (p<0.001). En contraste los individuos con Dímero D normal fueron más probablemente dados de alta sin desarrollar enfermedad crítica (aOR 0.49). Las tasas de eventos adversos se incrementaban con la magnitud de la elevación del Dímero D; individuos con Dímero D >2000 ng/ml tuvieron los riesgos más altos de enfermedad crítica (66%), eventos trombóticos (38%), injuria renal aguda (58%) y mortalidad (47%). Como conclusiones, los autores señalaron que los niveles de Dímero D se asociaron en forma independiente con un mayor riesgo de enfermedad crítica, trombosis, injuria renal aguda y todas las causas de mortalidad en los pacientes con COVID-19, independiente de los factores de riesgo identificados previamente. Los resultados de este estudio refuerzan el concepto de que el COVID-19 es una condición coagulopática y que el Dímero D representa un vínculo directo entre la infección por SARS-CoV2 y el mal pronóstico.

En el Congreso 2021 del Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis (Grupo CAHT) se presentaron los resultados de un estudio realizado en el Laboratorio del Hospital Universitario Austral en donde se evaluaron 246 pacientes consecutivos con Dímero D al ingreso: 207 no ingresaron en UCI con una mediana de 553 ng/ml FEU (357-967) y 39 ingresaron en UCI con una mediana de 974 ng/ml FEU (565-1895). Se analizó el riesgo de ingreso a UCI, que resultó con Dímero D mayor a 1500 al ingreso: 35.89% y con Dímero D menor a 1500 al ingreso: 11.59%. Es decir que el riesgo relativo (RR) es de 3.1 (IC 95%: 1.76-5.44) con p<0.0001. En conclusión el Dímero D elevado al ingreso tuvo un valor pronóstico negativo en pacientes COVID-19.

Recientemente se publicó un estudio realizado en el Hospital Italiano de Buenos Aires diseñado para evaluar los niveles de Dímero D en pacientes con sospecha clínica de infección por SARS-CoV-2 y comparar las poblaciones con confirmación diagnóstica de COVID-19 versus aquellos en los que se descartó el cuadro clínico[17]. Se clasificó los tipos de infección mediante radiografía o tomografía computada de tórax en neumonía o infección respiratoria alta. El DD fue expresado en ng/mL FEU y ajustado por edad como razón paciente / valor de DD esperable ajustado por edad (razón P/DD AE). Se analizaron 723 pacientes y de estos 162 fueron confirmados con SARS-CoV-2. Los pacientes COVID-19 positivos tuvieron niveles estadísticamente más bajos de DD que los pacientes sin COVID-19 así también presentaron menores niveles de PCR-u, recuento de neutrófilos y razón Neutrófilo/Linfocito. Los pacientes con neumonía tuvieron mayores niveles de P/DD AE que aquellos con infecciones respiratorias altas en ambos grupos. Los pacientes con neumonía por COVID-19 tuvieron niveles más bajos de DD al diagnóstico y en pico que aquellos con neumonía de otras etiologías. Los COVID-19 positivos con un DD mayor a 500 ng/mL FEU al diagnóstico tuvieron mayor riesgo de progresión severa sin embargo esa asociación no fue significativa cuando se utilizó P/DD AE. Los autores concluyen que en su cohorte de pacientes el Dímero D no tuvo utilidad como rol pronóstico de severidad. Estos hallazgos podrían deberse a que a diferencias de la mayoría de los estudios, se analizó la razón del DD ajustada a la edad sumado al valor absoluto y se compararon los resultados con un grupo control lo que permitió minimizar el sesgo.

Dinámica del Dímero D en la evolución de pacientes COVID-19.

En el análisis de los resultados de dos estudios retrospectivos observacionales publicados por Zhou y col[12] (n=191) y Tang y col[18] (n=183), se logra apreciar como el Dímero D aumenta progresivamente en los pacientes que llegan a estadíos severos y no sobreviven, con respecto a los que sobreviven y presentan buena evolución y recuperación de la enfermedad.

En otro estudio retrospectivo presentado por Lodigiani y col[19], podemos observar la evolución de los

niveles de Dímero D de 388 pacientes internados en un hospital académico de Milán, comparando los resultados obtenidos en distintos escenarios.
Medianas e intervalos (Q1-Q3) de Dímero D en pacientes internados sobrevivientes y no sobrevivientes, expresados en ng/ml FEU.
Algunos estudios demostraron que las trayectorias de las curvas de evolución del Dímero D que se incrementaban a los largo de la internación pertenecían a pacientes que tenían peor pronóstico de las que permanecían estables[20,21].
En conclusión, el incremento gradual del Dímero D con el avance de la enfermedad podría indicar un posible rol en la progresión de la enfermedad.

El aumento del Dímero D NO es específico de neumonía por COVID-19

El Dímero D actúa como un reactante de fase aguda inespecífico y está elevado en neumonías No COVID y otras causas de síndrome de insuficiencia respiratoria (SIRS/sepsis). En este reporte de Yin y col[22], vemos que no encontraron diferencia significativa entre los niveles de Dímero D, en una serie de pacientes evaluados con neumonía COVID y No COVID.
Otro estudio alemán retrospectivo comparó parámetros de laboratorio de inflamación y de coagulación en pacientes con síndrome de distrés respiratorio debido a COVID y a otras causas infecciosas. A pesar de incluir pocos pacientes observaron que en el grupo con COVID-19 los niveles de Dímero D fueron estadísticamente más bajos que en el grupo control de las otras etiologías (2.4 vs. 11.3 µg/ml, p = 0.004)[23].
Sin embargo Yu y col[24], en un estudio retrospectivo de dos centros en China, publicado en junio 2020, analizaron 57 pacientes con neumonía COVID-19 y 46 pacientes con neumonía adquirida de la comunidad (NAC). Encontraron que los niveles de Dímero D al ingreso estuvieron significativamente aumentados en los dos grupos, pero los valores fueron significativamente más elevados en los pacientes COVID-19, que en los pacientes con NAC (p<0.05).

Dímero D y predicción de TEV en pacientes COVID-19

En un estudio publicado por Cui y col[25], con 81 pacientes internados en UCI con neumonía severa COVID, la incidencia de TEV fue 25% (20/81). En un análisis de estos datos para la predicción de TEV con un punto de corte de Dímero D de 1,5 ug/ml (3 veces el límite superior normal), la sensibilidad fue de 85%, especificidad 88%y el VPN fue de 95%.
En lo que respecta a Dímero D y TEP, en un trabajo retrospectivo, único centro, de 328 pacientes con angiografía por tomografía computada (angio TC), 72/328 presentaron un TEP, de acuerdo a lo publicado por Poyiadji y col[26]. Encontraron que los pacientes COVID-19 con niveles más altos de parámetros de inflamación y Dímero D son más susceptibles a desarrollar embolia pulmonar. En un análisis multivariado, un Dímero D > 6 mg/ml arrojó un OR 4.8 (95% CI: 3.2-7.2) para TEP con un p=0.001.
En otro estudio retrospectivo de único centro

Grupos		Días 1-3	Días 4-6	Días 7-9
Sobrevivientes	Total	n:215 353(236-585)	n:163 389(246-685)	n:121 529(303-1138)
	UTI	615(456-1005)	605(370-824)	3137(1486-6571)
	Sala General	329(304-386)	378(337-412)	472(386-650)
No sobrevivientes	Total	n:70 869(479-2103)	n:38 943(611-2618)	n:22 1494(633-6320)
	UTI	1022(615-3681)	1301(961-28.387)	7746(2914-12.578)
	Sala General	868(600-1119)	847(624-1643)	1093(658-3397)

Adaptado de Lodigiani et al. Thrombosis Research 191 (2020): 9-14.

Parámetros	Rango normal	COVID (n=449)	No COVID (n=104)	p valor
Dímero D (ug/mL)	<0.5	1.94 (0.90-9.44)	2.52 (1.40-5.81)	0.140

Adaptado de Yin S, et al. J Thromb Thrombolysis. April 2020.

publicado por Leonard-Lorant y col[27], evaluaron 32 pacientes con TEP por angio TC en un total de 106 pacientes COVID-19 y su relación con el Dímero D. Encontraron que un Dímero D >2660 µg/L, tenía una sensibilidad: 32/32 (100%, IC 95% 88-100), especificidad: 49/74 (67%, IC 95% 52-79) para TEP con angio TC.

Nopp y col publicaron un metaanálisis en setiembre de 2020 en el que demuestran que los pacientes que desarrollaron TEV mostraron niveles más elevados de Dímero D[28].

En lo que respecta a la utilidad del Dímero D en predecir TEV en pacientes COVID-19 sobrevivientes no mecánicamente ventilados, Nauka y col[29] encontraron que a mayor nivel del biomarcador al ingreso, aumentaba el riesgo de desarrollar TEV; con Dímero D mayor a 5 ug/ml los pacientes tuvieron 10.7 veces más riesgo.

En un estudio publicado por Dujardin y col[30] encontraron que midiendo Dímero D y la PCR obtenían un área bajo la curva ROC mayor que las dos determinaciones por separado, en la predicción de TEV en pacientes COVID-19 severos.

Un estudio de cohorte retrospectiva realizado por Vazquez y col en el Hospital Italiano de Buenos Aires evaluó la incidencia de eventos trombóticos sintomáticos venosos o arteriales en pacientes internados con COVID. Se incluyeron 1621 pacientes desde marzo a setiembre de 2020, todos los pacientes fueron seguidos por 90 días o hasta la muerte. Los resultados mostraron una baja incidencia de eventos trombóticos, comparados con reportes previos. La incidencia acumulada fue 1,8% en la cohorte total, siendo mayor en los pacientes internados en UTI. El tiempo medio al evento fue de 22,2 días. Los pacientes que desarrollaron trombosis tuvieron valores de Dímero D significativamente más elevados[31].

En un estudio multicéntrico retrospectivo con 2779 pacientes con COVID-19, el incremento de Dímero D ≥ 1,5 veces desde el día 1-3 hasta el día 4-6 después de la hospitalización fue el factor de riesgo independiente más significativo para desarrollar TEV sintomático mediante análisis multivariado[32].

Se requieren estudios con mayor número de pacientes para validar los resultados obtenidos en los trabajos previamente mencionados y analizar si es posible utilizar el Dímero D para la predicción de TEV en esta población. Por el momento las guías derivadas del consenso de expertos NO recomiendan utilizar este biomarcador para el diagnóstico de TEV en pacientes COVID-19.

Dímero D en la terapia anticoagulante en COVID-19

En el estudio de Tang y col[33], evaluaron 446 pacientes con COVID-19 severo, de los cuales 99 recibieron heparina. Se observó una reducción significativa, de 52% a 33% en la mortalidad a 28 días, en los pacientes con Dímeros D mayores a 6 veces el límite superior normal (Dímero D > 6 x LSN) con un p=0.017.

Cabe destacar que en las guías derivadas de consensos de expertos, NO se recomienda utilizar el Dímero D para guiar la terapia con heparina en los pacientes COVID-19.

Evolución del Dímero D con el tratamiento anticoagulante

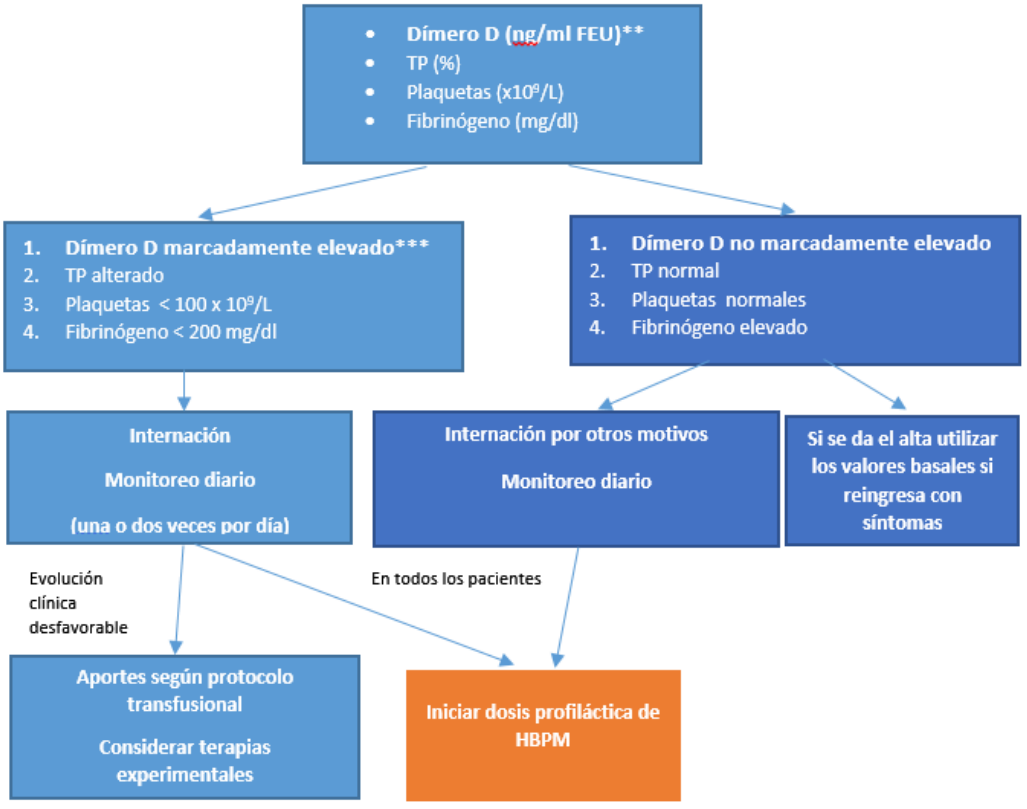
En un estudio prospectivo observacional publicado por Ranucci y col[34], con 16 pacientes con SDRA por COVID-19 internados en UCI, que recibieron tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) describen como disminuyen los valores de Dímero D, en el seguimiento de los pacientes que presentaron una buena evolución, durante 7 días.

En el caso de los pacientes COVID-19, la guía interina publicada por la ISTH[35] en marzo del 2020, propone utilizar en primera instancia al Dímero D marcadamente elevado al ingreso (3-4 veces el valor superior del intervalo de referencia) como el dato más relevante para la estratificación de riesgo y manejo de estos pacientes.

En la siguiente figura observamos el algoritmo propuesto para el manejo de la coagulopatía en pacientes COVID-19, basado en marcadores de laboratorio, adaptado de: "ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19".

Guía de diagnóstico, prevención y tratamiento de TEV en COVID-19 del consenso de expertos de ISTH con respecto a Dímero D

En lo que respecta al diagnóstico de TEV en pacientes hospitalizados COVID-19, declara que puede NO ser un predictor confiable de TEV, sino más bien un marcador de mal pronóstico. NO recomienda el screening de rutina de TEV basado en niveles elevados de Dímero D. En cuanto a la profilaxis de TEV en pacientes hospitalizados COVID-19 NO



** Lista de marcadores en orden decreciente de importancia.
*** Si bien no puede establecerse un valor de corte específico, puede considerarse como significativo un aumento de 3-4 veces el límite superior normal.

internados en UCI: la estratificación de riesgo de TEV para pacientes hospitalizados COVID-19 requiere más estudios, aunque el Dímero D mayor a 6 veces el límite superior normal (Dímero D >6 x LSN), parece ser un consistente predictor de eventos trombóticos y de mal pronóstico. En cuanto a la profilaxis de TEV en pacientes hospitalizados COVID-19 en UCI: Dímero D >6 x LSN, Score de coagulopatía inducida por sepsis (SIC) ≥4, proteína C reactiva, troponina y otros marcadores del score de CID, tendrían un valor pronóstico negativo. En lo que respecta a tratamiento de TEV en pacientes hospitalizados COVID-19: los regímenes de tratamiento no deben cambiarse basándose únicamente en el Dímero D[36].

A modo de resumen

- El Dímero D es un marcador de activación de la coagulación y de la fibrinolisis muy sensible pero que no es específico para COVID-19, ya que aumenta en numerosas condiciones como por ejemplo el síndrome de distrés respiratorio, neumonías No COVID y diversos cuadros inflamatorios, entre otras.
- Los resultados de Dímero D no son intercambiables entre los distintos métodos, ya que no se ha logrado la estandarización ni la armonización de este ensayo.
- El Dímero D elevado al ingreso y su incremento durante la internación parece tener un valor pronóstico negativo en pacientes COVID-19.
- Los niveles de Dímero D pueden ser útiles para el monitoreo clínico, caracterizar la coagulopatía y realizar ensayos clínicos para evaluar rigurosamente las estrategias de manejo.
- Las guías para el diagnóstico, prevención y tratamiento de TEV en pacientes COVID-19 recomiendan NO utilizar el Dímero D para diagnóstico de TEV, ni tampoco como único biomarcador para guiar la terapia anticoagulante en estos pacientes.

Costo-efectividad de Dímero D en pacientes COVID-19

Introducción

Los sistemas de salud en el mundo entero se enfrentan constantemente a una disyuntiva entre programas o proyectos en los cuales invertir y la cantidad limitada de recursos disponibles. En ese contexto, para tomar las decisiones pertinentes, tanto el sector público como el privado reconocen la importancia de hacer evaluaciones económicas para garantizar un uso efectivo y adecuado de los recursos disponibles. En la práctica clínica actual, existen diferentes métodos para llevar a cabo una evaluación económica, incluyendo el análisis de costo-efectividad (ACE), el de costo-utilidad y el de costo-beneficio[37]. El ACE es una evaluación económica que busca comparar dos o más alternativas, con la perspectiva de sus costos y de los efectos en salud que ellos generan. Dichas alternativas pueden ser medicamentos, nuevas tecnologías, intervenciones, o ensayos de laboratorio. Se utilizan, principalmente, para apoyar el proceso de toma de decisiones sobre la implementación de alternativas, las cuales deben ser comparadas a partir de una restricción presupuestal. Por lo tanto, el primer paso debe ser establecer qué se quiere evaluar y cuáles son las alternativas, dado un presupuesto específico y limitado. Una vez se plantea la pregunta, es imprescindible buscar la información asociada al costeo y a la medida de efectividad elegida. A pesar de que los costos y la medida de efectividad son la columna vertebral de cualquier ACE, también el evaluador debe conocer exactamente qué se va a costear, qué se va a excluir, por cuánto tiempo, y con qué frecuencia. Normalmente, el ACE se realiza para evaluar alternativas, donde la mayoría de los insumos y los recursos que van a ser utilizados tienen un valor de mercado aproximado. El proceso de costeo de un ACE debe tener en cuenta que todas las variables deben estar expresadas en una misma unidad (por ejemplo, dólares). Por tal razón, es obligatorio tener en cuenta que, según de dónde se obtengan los datos, se debe hacer un ajuste monetario (normalmente, por inflación), para hacer comparables las cifras y poder llevar a cabo una comparación transversal. Cuando se plantea la pregunta para la evaluación, se debe tener en cuenta la perspectiva con la cual se quieren evaluar las alternativas, pues de ella dependen aspectos cruciales para evaluar, tales como la inclusión o no de costos indirectos, que son más complicados de medir y de obtener. En lo que respecta a las limitaciones de los ACE, normalmente es criticado más por los parámetros elegidos como efectividad que por el proceso económico efectuado. Debido a la subjetividad hallada a la hora de definir medidas de efectividad, surgen otros tipos de análisis para tratar de estandarizar dicha medida. El estudio de costo-utilidad introduce una unidad llamada años de vida ajustados a calidad (AVAC), que ha sido ampliamente utilizada en evaluaciones económicas. Dada tal limitación principal del ACE, es posible complementarlo con un estudio de costo-utilidad, para presentar resultados en una unidad de efectividad ampliamente conocida y utilizada. Otra limitación radica en que los resultados obtenidos de países en vía de desarrollo son muy diferentes de los de países desarrollados; entre otras cosas, porque tienen condiciones de vida distintas. Entonces en un país en vía de desarrollo con serios problemas de salud pública, cualquier acción preventiva genera impactos muy importantes, que, quizá, en un país desarrollado no se evidencien, pues dicha alternativa no es necesaria. Ello implica que los resultados de los estudios de costo-efectividad no suelen tener validez externa, por ser difícilmente extrapolables.

Análisis costo-efectividad (ACE)

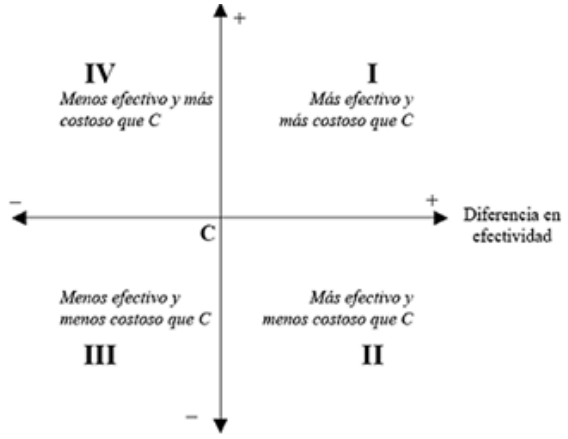
El ACE mide la efectividad de las políticas sanitarias en "unidades naturales", tangibles y cuantificables, como, por ejemplo, los años de vida ganados al emplear un tipo de tratamiento en lugar de otro[38]. También permite medir la efectividad a través de los resultados expresados en forma de unidades habitualmente utilizadas en la clínica, midiendo dichos resultados expresados como variables intermedias (reducción de la presión arterial, complicaciones evitadas) o finales (vidas salvadas, años de vida ganados). Un requisito para poder aplicar este tipo de análisis es que los efectos de las opciones comparadas se midan en las mismas unidades. Se determina de forma numérica cuál es la relación entre los costos de una intervención dada y las consecuencias de esta. Este valor relativo de la intervención se expresa habitualmente como el cociente que se obtiene al dividir el costo neto de la intervención por su beneficio neto o efectividad, denominado como "costo-efectividad medio" (CEM).

El análisis costo-efectividad utiliza también otro indicador numérico conocido como "costo-efectivi-

dad incremental" (CEI), mediante el cual los costos y efectos de una intervención se comparan con los costos y efectos de otra intervención para cualquier problema de salud, cuyos resultados se expresen en las mismas unidades. Si bien el uso del CEM es correcto, es menos informativo que el CEI, puesto que este último nos indica cuál es el costo extra por unidad de beneficio adicional conseguido con una opción respecto a la otra. La fórmula del costo-efectividad incremental es la siguiente:

$$CEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

Se puede ver gráficamente un sencillo análisis de costo-efectividad en este plano de ejes conocido como "plano costo-efectividad". En dicho gráfico, el eje horizontal representa la diferencia en efectividad entre la intervención de interés y la alternativa relevante o de referencia; el eje vertical representa la diferencia en costos.

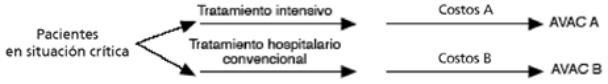


El ACE es la forma de evaluación económica más frecuentemente utilizada en el sector sanitario. Los efectos de las opciones que se comparan son medidas en unidades clínicas habituales o en unidades físicas o naturales en términos de bien, Cambios en la mortalidad (vidas salvadas o años de vida ganados); Cambios en la morbilidad (incidencia, prevalencia, número de pacientes clínicamente curados, días libres de incapacidad o dolor); Cambios en parámetros clínicos (unidades analíticas o de medida, como colesterol, presión arterial). La medida resumen del ACE es la ratio costo-efectividad (o ratio costo-eficacia). Esta ratio expresa el costo por unidad de resultados asociada con cada programa o intervención y permite la comparación entre las diferentes opciones. En general, las intervenciones con ratios costo-efectividad bajas son costo-efectivas (eficientes), ya que tienen un menor costo por cada unidad de beneficio que producen, y aquellas intervenciones con ratios altas son menos eficientes. Al comparar dos o más alternativas es conveniente calcular las ratios costo-efectividad de forma incremental (el cociente entre la diferencia en los costos de los tratamientos y la diferencia en los resultados).

Mediante este tipo de análisis solo se pueden comparar programas con un resultado común, que puede variar en magnitud entre las diferentes alternativas. El resultado de un análisis costo-efectividad se expresa como un índice, el cociente entre los costos extras de una alternativa respecto a otra y el cambio en los resultados, es decir el análisis incremental, de la siguiente manera:

Índice C/E = (Costos de A – Costos de B) / (EV de A – EV de B)

El análisis de decisión se representa mediante modelos gráficos llamados "árboles de decisión". Un árbol de decisión de Markov es una representación visual de las consecuencias lógicas y temporales que han sido consideradas previas a la adopción de una decisión:



Los modelos de Markov son muy útiles cuando un problema de decisión está sometido a un riesgo que es continuo en el tiempo, el momento en el que suceden los acontecimientos y cuando estos pueden tener lugar más de una vez, ya que los modelos de Markov consideran que los pacientes pueden encontrarse en un número finito de estados de salud, denominados estados de Markov. El horizonte temporal del análisis se divide en períodos de tiempo, denominados "ciclos de Markov"; y a cada estado se le asigna una utilidad que contribuye al pronóstico general en función de la duración de cada ciclo y de la permanencia del enfermo en cada estado. Los procesos se clasifican según que las probabilidades de transición entre los estados sean o no constantes a lo largo del tiempo y puedan resolverse mediante una simulación de cohortes, una simulación tipo Monte Carlo y a través de una matriz algebraica (que solo puede usarse cuando las probabilidades transicionales son constantes). Los procesos de Markov son técnicas de apoyo para las evaluaciones económicas, en donde intervienen factores o variables aleatorias y en donde la probabilidad de que se produzca un

suceso depende únicamente de la probabilidad de ocurrencia del suceso inmediatamente anterior. El proceso de Markov, en el que las probabilidades de transición son constantes en el tiempo, se conoce como "cadena de Markov", y sus elementos son un conjunto finito de M estados, exhaustivos y mutuamente excluyentes como pueden ser los estados de enfermedad; un período de tiempo que sirve de base para examinar las transiciones entre los estados (ciclo de Markov o paso); probabilidades de transición entre estados en un ciclo (matriz p); y distribución inicial del sistema entre los M estadios posibles.

En el proceso de búsqueda y cálculo de variables se encuentra a menudo que no existen valores fijos. Normalmente, variables como probabilidades, riesgos relativos, utilidades, o costos, son presentadas como valores esperados con sus respectivos intervalos de confianza (IC). Esto implica que hay un rango en el cual se encuentra el valor verdadero de las variables, pues en algunos casos resulta imposible hallar valores exactos. A partir de esta limitación, muchos ACE efectúan un análisis de sensibilidad para encontrar el efecto de la variación de los parámetros sobre el modelo y las conclusiones obtenidas.

Costo-efectividad y Dímero D

En lo que respecta al Dímero D, es muy difícil encontrar un escenario clínico en el que los pacientes COVID-19 se beneficien de la medición del Dímero D. En este punto hay que destacar que dentro de los parámetros del laboratorio de hemostasia, es el único biomarcador disponible que es sensible a la evolución de la coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC), ya que el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina activado han demostrado no ser sensibles para el seguimiento de la misma. Si bien se ha encontrado una correlación de los valores de Dímero D con los parámetros inflamatorios PCR, IL-6 y Ferritina, también se han detectado situaciones en que se pierde esta correlación con la elevación del Dímero D y aumenta la sospecha de TEV. El Dímero D es el marcador más específico de la CAC y la coagulopatía es al menos un marcador de mala evolución. Hasta el momento no es posible fijar un valor de corte de Dímero D para exclusión de TEV en pacientes COVID-19 y en lo que se refiere a su valor pronóstico al ingreso se encuentran resultados muy solapados en las poblaciones que tienen una mala evolución y los que tienen una buena evolución, no lográndose obtener un valor cuantificable de sus efectos beneficiosos. Se agrega que en los resultados de los estudios randomizados y controlados en los que se ha incluído la medición de Dímero D no ha demostrado ser efectivo para decidir escalar la dosis de heparina.

Con respecto a los costos, si bien dentro del laboratorio tiene un alto costo en comparación con otras determinaciones, el mismo no es elevado si lo comparamos con los estudios de imágenes o los costos de día de internación en unidad de terapia intensiva con asistencia ventilatoria mecánica o el tratamiento con heparina de bajo peso molecular. Podríamos decir que puede ser menos costoso si logramos evitar días de internación o tratamientos con anticoagulantes costosos pero todavía no tenemos un escenario claro de mayor efectividad para realizar el análisis.

En conclusión el ACE es una forma de evaluación económica ampliamente utilizada para aportar y facilitar el proceso de toma de decisiones en la práctica clínica. Es una herramienta fundamental para comparar alternativas con niveles de eficiencia y costos distintos pero todavía no hemos podido utilizarla para el Dímero D en pacientes COVID-19.

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

Bibliografía

1. Riley R, Gilbert A, Dalton J, Pai S, McPherson R. Widely Used Types and Clinical Applications of D-Dimer Assay. Laboratory Medicine 2016; 47:2:90-102. DOI:10.1093/labmed/lmw001.
2. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. Clin Chem Lab Med. 2020 Jun 25;58(7):1131-1134. doi: 10.1515/cclm-2020-0198.
3. Guan W, Ni Z, Hu Yu et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382:1708-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
4. Bao J, Li C, Zhang K et al. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. Clin Chim Acta 519 (2020) 180-194. https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.009.
5. Lippi G, Favaloro E. D-dimer measurement in COVID-19: Silver bullet or clinical distraction? Thromb Res 2020 Dec;196:635-637. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.040.
6. Duboscq C, Ceresetto JM, Martinuzzo M, Bottaro F, Ramos G, Echenagucia M, Saavedra J, Gálvez KM, Garzón A, Díaz L, Sua LF. Uso y limitaciones del dímero D en la exclusión del tromboembolismo venoso. HEMATOLOGÍA. Volumen 22 nº 1: 55-65. Enero - Abril 2018.
7. Olson et al. D-dimer, Arch Pathol Lab Med—Vol 137, August 2013.
8. CLSI. Quantitative D-dimer for the Exclusion of Venous Thromboembolic Disease; Approved Guideline. CLSI document H59-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.

9. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up, Journal of the American College of Cardiology (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031.

10. Lippi G, Favaloro E. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. Thrombosis and Haemostasis, 02 Apr 2020, 120(5):876-878. DOI: 10.1055/s-0040-1709650.

11. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1054–62.

12. Zhang L, Yan X, Fan Q et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. J Thromb Haemost. 2020; 18:1324–1329. doi:10.1111/JTH.14859.

13. Gris J-C, Quéré I, Pérez A et al. Uncertainties on the prognostic value of D-dimers in COVID-19 patients. J Thromb Haemost August 2020; 18 (8): 2066-2067. doi:10.1111/JTH.14876.

14. Moreno G, Carbonel R, Bodí M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. Med Intensiva. 2020. https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.06.006.

15. Al Samkari H, Karp Leaf R, Dzik W et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. Blood. 2020;136(4):489-500.

16. Berger et al. Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40:2539–2547. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314872.

17. Chuliber F, vanden Ryn R, Schutz N et al. Utilidad clínica de la elevación del dímero-D a la admisión en pacientes con sospecha de COVID-19. Revista HEMATOLOGÍA. Volumen 25 nº 2. Mayo - Agosto 2021.

18. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost.2020; 18: 844–847. https://doi.org/10.1111/jth.14768.

19. Lodigiani et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thrombosis Research 191 (2020): 9-14. doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024.

20. Valerio L, Ferrazzi P, Sacco C et al. Course of D-Dimer and C-Reactive Protein Levels in Survivors and Nonsurvivors with COVID-19 Pneumonia: A Retrospective Analysis of 577 Patients. Thromb Haemost. 2021 Jan;121(1):98-101.

21. Naymagon L, Zubizarreta N, Feld J, el al. Admission D-dimer levels, D-dimer trends, and outcomes in COVID-19. Thromb Res. 2020 Dec;196:99-105.Naymagon et al. Thrombosis Research 196 (2020) 99–105.

22. Yin S, et al. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. J Thromb Thrombolysis. April 2020. doi:10.1007/s11239-020-02105-8.

23. Hoechter DJ, et al. Higher procoagulatory potential but lower DIC score in COVID-19 ARDS patients compared to non-COVID-19 ARDS patients. Thromb Res. 2020 Dec;196:186-192. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.030.

24. Yu B, Li X, Chen J et al. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. https://doi.org/10.1007/s11239-020-02171-y.

25. Cui S, Chen S, Li X et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost June 2020; 18 (6): 1421-1424. doi:10.1111/JTH.14830.

26. Poyiadji N, Cormier P, Patel P et al. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. Radiology. May 14 2020, https://doi.org/10.1148/radiol.2020201955.

27. Leonard-Lorant I, et al. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. Radiology. April 2020.

28. Nopp et al. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Res Pract Thromb Haemost. 2020;4:1178–1191. Set 2020.

29. Nauka PC, Baron SW, Assa A, et al. Utility of D-dimer in predicting venous thromboembolism in non-mechanically ventilated COVID-19 survivors. Thromb Res. 2021;199:82-84. doi:10.1016/j.thromres.2020.12.023.

30. Dujardin RWG, Hilderink BN, Haksteen WE et al. Biomarkers for the prediction of venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients. Thromb Res. 2020 Dec;196:308-312. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.017.

31. Vazquez C, Vallone M, Chuliber F, et al. Low Incidence of Thrombotic Events in Patients with Covid19: A Cohort Study [abstract]. Res Pract Thromb Haemost. 2021; 5 (Suppl1).

32. Li J, Wang H, Yin P, et al. Clinical characteristics and risk factors for symptomatic venous thromboembolism in hospitalized COVID-19 patients: A multicenter retrospective study. J Thromb Haemost. 2021;19:1038–1048. https://doi.org/10.1111/jth.15261.

33. Tang, N, Bai, H, Chen, X, Gong, J, Li, D, Sun, Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020; 18: 1094– 1099.

34. Ranucci, M, Ballotta A, Di Dedda U et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. J Thromb Haemost July 2020; 18 (7): 1747-1751. doi:10.1111/JTH.14854.

35. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020 May; 18(5):1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810.

36. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, Levi M, Samama CM, Thachil J, Giannis D, Douketis JD; Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost. 2020 Aug;18(8):1859-1865.

37. Amaya N, Triana Romero P. Metodología del análisis de costo-efectividad (ACE) en la práctica clínica. Investigaciones en Seguridad Social y Salud | Enero-junio de 2015, volumen 17, número 1.

38. Cabo J, Cabo V, Bellmont M et al. Medicina basada en la eficiencia (costo-efectividad y costo-utilidad) como refuerzo de la Medicina basada en la evidencia. Rev Argent Cardiol 2018; 86:218-223.

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.

Terapia diana en pacientes con LMA no aptos

Target therapy in unfit patients with AML

Rivas, María Marta

Hospital Universitario Austral

mrivas@cas.austral.edu.ar

SESION EHA - SAH

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 334-340
Octubre 2021

Palabras claves: LMA,
terapia diana,
no aptos.

Keywords: AML,
target therapy,
unfit.

Hace más de cuarenta años se produjo un punto de inflexión en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) con la introducción de la quimioterapia de inducción basada en citarabina y antracíclicos[1]. Desde entonces las opciones terapéuticas para pacientes con LMA no variaron mucho, y los resultados se presentaban desalentadores, especialmente para pacientes mayores[2]. En los últimos años, dos hechos han cambiado la percepción del tratamiento de la LMA.

En primer lugar, la concientización de que la mediana de edad al diagnóstico es de 68-70 años y, por tanto, el 50% de los pacientes va a tener más de 60 años al momento inicial. Muchos de estos pacientes no van a ser candidatos a recibir tratamientos agresivos[3-4].

Por otro lado, con las nuevas metodologías para el estudio de enfermedades oncológicas, se ha demostrado la heterogeneidad de la LMA[5]. Esto ha llevado por un lado a modificar los factores pronósticos[6] y, por otro, al desarrollo de diversas drogas, algunas con dianas transversales y otras con dianas específicas contra determinadas mutaciones[7-8].

El hecho que el 50% de los pacientes con diagnóstico de LMA tendrán 60 años o más es un tema no menor, a sabiendas de que estos pacientes presentan características de la enfermedad no favorables y que muchos no toleraran regímenes intensivos. Por lo cual es un desafío constante en el día a día de los hematólogos. El objetivo de esta publicación es desarrollar las dificultades en el tratamiento del paciente no apto a recibir quimioterapia intensiva y describir las nuevas opciones terapéuticas para este grupo de pacientes.

Establecer si un paciente es apto o no para quimioterapia intensiva

Dada la falta histórica de terapias de menor intensidad efectivas para estos pacientes, muchos expertos han apoyado el uso de quimioterapia intensiva para adultos mayores, específicamente aquéllos entre 60 y 74 años sin una comorbilidad significativa.

Poder definir si un paciente es apto para recibir esta estrategia terapéutica es el primer desafío para el hematólogo. Existen distintos índices para evaluar si un paciente es candidato o no para recibir quimioterapia intensiva.

Ferrara y col[9] en representación de un proyecto de los grupos SIE, SIES y GITMO publicaron un consenso para determinar la aptitud o no para recibir quimioterapia intensiva y no intensiva en pacientes con LMA, aportando una nueva herramienta para la toma de decisiones terapéuticas. Los miembros del panel propusieron que la definición de incapacidad para la quimioterapia intensiva debe requerir el cumplimiento de al menos uno de nueve criterios (edad > 75 años, PS ECOG > o igual a 3 , comorbilidad severa cardíaca, renal, pulmonar, hepática, infección activa resistente a terapia antimicrobiana adecuada, daño cognitivo y cualquier otra comorbilidad que el médico tratante considere incompatible con tratamiento quimioterápico intensivo) y que la definición de incapacidad para la quimioterapia no intensiva debe requerir el cumplimiento de al menos uno de seis criterios (comorbilidad muy severa cardíaca, hepática, pulmonar, infección activa resistente a tratamiento antimicrobiano efectivo, daño cognitivo y neoplasia no controlada) .

Sorror et col[10] desarrollaron un análisis multicéntrico donde validan el impacto pronóstico de las comorbilidades en la mortalidad a un año después del tratamiento inicial de la LMA y un nuevo modelo compuesto de estratificación del riesgo que incorpora las comorbilidades, la edad y los riesgos citogenéticos y moleculares. En este estudio de cohorte multicéntrico de 1100 pacientes con edad de 18 a 89 años, demostraron que 1) las comorbilidades tenían un impacto significativo en la mortalidad al año después del tratamiento inicial para la LMA, 2) el índice de comorbilidad de trasplante de células hematopoyéticas ajustado (HCT-IC) era el mejor índice adecuado para la evaluación de la comorbilidad en la LMA, y 3) este modelo compuesto de LMA de HCT-IC ajustado tiene un poder predictivo fuerte para predecir la mortalidad a 1 año.

Itzykson y col[11] de varios centros en Francia reportaron y validaron recientemente un modelo genético simple para identificar pacientes mayores con LMA con resultados muy buenos, intermedios o malos luego del tratamiento con 7 + 3. Las mutaciones en 7 genes predijeron independientemente la sobrevida global (SG) en distintos grupos de pacientes con LMA mayores de 60 años y tratados de forma intensiva.

A través de estas publicaciones podemos concluir que las consideraciones para la toma de decisiones terapéuticas deben balacearse entre las características del paciente (edad, estado funcional, comorbilidades), que lo podemos denominar aptitud clínica y las características de la enfermedad, que lo podemos denominar aptitud biológica.

Es importante que en estos pacientes de edad avanzada las características moleculares y/o citogenéticas adversas son comunes, y a menudo presentan antecedentes de un trastorno hematológico previo (típicamente anemia de larga duración, mielodisplasia o neoplasia mieloproliferativa) o quimioterapia o radioterapia citotóxica previa, confiriendo un perfil biológico de mal pronóstico. Y que, por otro lado, los efectos tóxicos potencialmente mortales de la terapia todavía ocurren en pacientes mayores que no tienen condiciones comórbidas previas, por lo cual es importante considerar la opinión y expectativas del paciente en el momento de toma de decisiones.

Opciones terapéuticas para el paciente no apto

Hasta hace poco, las opciones para estos pacientes no aptos incluían tratamiento de sostén, ARA-C en dosis bajas (ACBD) o agentes hipometilantes (AHM) como azacitidina o decitabina.

Uno de los reportes más extensos publicado es un análisis de cohorte retrospectivo de pacientes con LMA primaria mayores de 66 años a partir de la base de datos del SEER *(Surveillance, Epidemiology, and End Results)* de Medicare reportados entre el 2000 y el 2009[12]. Tanto las terapias intensivas como con AHM en comparación con ninguna terapia dieron lugar a un beneficio de SG significativo. Además, se observó que los pacientes menos añosos tenían un beneficio de sobrevida con el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCPH). Sin embargo, el informe destaca que la escasez de opciones tolerables y efectivas para los pacientes mayores y no aptos con LMA llevó a que el 60% de los pacientes > de 65 años diagnosticados entre el 2000 y 2009, no recibieron terapia anti leucemia.

En los últimos años se ha abierto un abanico de alternativas en pacientes no elegibles a quimioterapia intensiva. Más aun, no dejando de considerar el trasplante alogénico y el mantenimiento dentro del

esquema terapéutico.

Nuevas terapias dianas

Venetoclax

Las proteínas de la familia del linfoma de células B 2 (BCL2) desempeñan un papel importante en la respuesta apoptótica mitocondrial intrínseca. Existe un aumento de la expresión de las proteínas de la familia BCL2 en los blastos de LMA, y la mayoría de las células madre de la LMA expresan niveles aberrantemente altos de BCL2 y dependen de BCL2 para la supervivencia. Además, la alta expresión de BCL2 se ha asociado con una respuesta inferior a la quimioterapia y una SG disminuida entre los pacientes con LMA. Venetoclax, un inhibidor selectivo de BCL2, ha demostrado en estudios preclínicos que induce la apoptosis en células malignas que dependen de BCL2 para sobrevivir. La azacitidina puede inhibir sinérgicamente las proteínas de supervivencia MCL1 y BCL-XL, por lo tanto aumentar la dependencia de las células leucémicas de BCL2. Se ha demostrado que la azacitidina y el venetoclax potencian la inducción de la apoptosis en líneas celulares derivadas de la LMA en estudios preclínicos.

Luego de ensayos fase Ib/II el venetoclax, combinado tanto con ACBD como con azacitidina/decitabina[13-14], ha sido aprobado en distintas partes del mundo, incluso en algunos países de América Latina, para la indicación en primera línea en pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva. Sin embargo, las agencias regulatorias solicitaron estudios fase 3 confirmatorios, éstos fueron los estudios VIALE A y VIALE C.

Dinardo y col.[15] presentaron los resultados del estudio Viale A (NCT02993523). Este estudio, aleatorizado doble ciego, compara la combinación de azacitidina con venetoclax, versus azacitidina a la misma dosis combinada con placebo, en pacientes con diagnóstico reciente de LMA no candidatos a recibir quimioterapia convencional. La aleatorización fue de 2:1, se analizaron 286 pacientes en la rama de estudio y 145 en la rama placebo. Con una mediana de 20.5 meses de seguimiento, la mediana de SG fue de 14,7 meses en el grupo de azacitidina venetoclax y de 9,6 meses en el grupo de control (índice de riesgo de muerte, 0,66; intervalo de confianza del 95%, 0,52 a 0,85; P <0,001). La tasa de remisión completa compuesta (remisión completa o remisión completa con recuperación hematológica incompleta) fue mayor con azacitidina venetoclax que con el régimen de control (66,4% vs. 28,3%; P <0,001).

Wei y col.(16) presentaron los resultados del estudio VIALE C (NCT03069352). Este estudio, aleatorizado doble ciego, compara la combinación de ARA-C en bajas dosis (ACBD) con venetoclax, versus citarabina a la misma dosis combinada con placebo, en pacientes con diagnóstico reciente de LMA no candidatos a recibir quimioterapia convencional. La aleatorización fue de 2:1, se analizaron 143 pacientes en la rama de estudio y 68 en la rama placebo. Con una mediana de mediana de 18 meses de seguimiento, y se demostró una mediana de SG de 8.4 meses para pacientes tratados con venetoclax, en comparación con 4.1 meses para aquéllos que recibieron placebo. La tasa de riesgo entre los 2 brazos de tratamiento fue de 0,70 (IC del 95%, 0,50-0,99), estadísticamente significativa con una P=0,04.

Venetoclax en combinación con HMA o ACBD puede inducir una supresión grave de la médula ósea que conduce a citopenias importantes y prolongadas. El tratamiento requiere una combinación de interrupción de la dosis, retraso de la dosis, reducción de la duración de la dosis y medidas de soporte. Durante el primer ciclo se recomienda una evaluación de la médula ósea entre los días 21 y 28. En el caso de respuesta con reducción del número de blastos a <5%, la recuperación hematopoyética puede ser asistida interrumpiendo la dosis de venetoclax y comenzando factores estimulantes de colonias granulocíticas (FECG), si hay neutropenia grave en curso. La recuperación puede ocurrir después de sólo unas pocas dosis de FECG. Una vez alcanzada la remisión, si se observa neutropenia y/o trombocitopenia de grado 4 prolongadas, pueden ser necesarias más interrupciones de venetoclax, reducciones posteriores de la duración del ciclo y/o reducciones de la dosis de AHM para lograr una dosis óptima tolerable. Aunque nunca se ha comparado la eficacia de varias estrategias de reducción, a menudo es necesario reducir la duración de la dosis de venetoclax a 21 o a 14 días por ciclo para prevenir citopenias prolongadas recurrentes. Si se utilizan fármacos profilácticos con actividad inhibidora de CYP3A4, como ciertas fluoroquinolonas (ciprofloxacina) o azoles antifúngicos, es necesario ajustar la dosis de venetoclax[17].

Glasdegib

La vía de señalización *Hedgehog* juega un papel clave en el desarrollo embrionario y generalmente se

silencia en adultos. La señalización aberrante de *Hedgehog* ha sido implicada en neoplasias hematológicas y es fundamental para la supervivencia y expansión de las células madre de la leucemia. Se observó una sobreexpresión de los componentes de la vía *Hedgehog* en células de LMA resistentes a la quimioterapia, y la inhibición farmacológica de esta vía mejoró sustancialmente la sensibilidad a la quimioterapia. Estos hallazgos proporcionan la justificación para combinar un inhibidor de la vía *Hedgehog* con quimioterapia. Glasdegib es el primer inhibidor de la vía *Hedgehog* y en un estudio de fase II, aleatorizado, abierto y multicéntrico (NCT01546038) Cortes y col.[18] evaluaron su eficacia combinado con ACBD en pacientes con LMA o síndrome mielodisplásico de alto riesgo no candidatos para tratamiento quimioterápico intensivo. Se administró Glasdegib 100 mg/día (oral) de forma continua en ciclos de 28 días más citarabina 20 mg/c 12 hs (subcutáneo) durante 10 días cada 28 días. Los pacientes (estratificados por riesgo citogenético) fueron aleatorizados (2: 1) para recibir glasdegib/citarabina o citarabina. El primer objetivo era la sobrevida global. Ochenta y ocho y 44 pacientes fueron asignados al azar a glasdegib/ACBD y ACBD, respectivamente. La mediana de sobrevida global (intervalo de confianza [IC] del 80%) fue de 8,8 (6,9-9,9) meses con glasdegib/ACBD y 4,9 (3,5-6,0) meses con ACBD (índice de riesgo, 0,51; IC del 80%, 0,39-0,67, P = 0,0004). Quince (17,0%) y 1 (2,3%) pacientes en los brazos de glasdegib/ACBD y ACBD, respectivamente, alcanzaron la remisión completa (P <0,05). Los eventos adversos no hematológicos grado 3/4 incluyeron neumonía (16,7%) y fatiga (14,3%) con glasdegib/ACBD y neumonía (14,6%) con ACBD. La eficacia clínica fue evidente en pacientes con diversos perfiles mutacionales. Glasdegib más ACDB tiene un perfil de riesgo-beneficio favorable y puede ser una opción prometedora para los pacientes con LMA que no son aptos para la quimioterapia intensiva.

Inhibidores de IDH

Las mutaciones recurrentes en los genes de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) se detectan en aproximadamente el 20% de los pacientes adultos con LMA y el 5% de los adultos con SMD. La relevancia pronóstica de la IDH mutado es controvertida, pero parece estar influenciada por el estado de co-mutación y la ubicación específica de la misma. Para los pacientes con LMA recidivante que albergan una mutación en IDH 1 o 2 (IDH1/2), las posibles opciones de tratamiento han experimentado un cambio de paradigma, desde la quimioterapia citotóxica intensiva a la terapia dirigida con inhibidores selectivos, como enasidenib para IDH2 o ivosidenib para IDH1. Enasidenib fue aprobado por la FDA para LMA recaída o refractaria con mutación IDH2. La aprobación se basó en el estudio AG221-C-001, un ensayo clínico abierto, de un solo brazo y multicéntrico que reunió a 199 pacientes adultos[19]. Los pacientes recibieron enasidenib por vía oral a 100 mg/día. El 23% de los pacientes lograron RC o RCi con una duración media de 8,2 meses, con un 19% de los pacientes que tuvieron una RC que duró una media de 8,2 meses y un 4% con una RC que duró una media de 9,6 meses. Notablemente, entre 157 pacientes que eran dependientes de transfusiones al comienzo del ensayo, el 34% ya no requirieron transfusiones durante al menos un período de tiempo de 56 días de tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes que se produjeron en más del 20% de los pacientes fueron gastrointestinales e incluyeron náuseas, vómitos, diarrea, bilirrubina elevada y disminución del apetito.

Un ensayo clínico de fase I con dosis de ivosidenib escaladas ha llevado a la aprobación de la FDA para el tratamiento de pacientes con LMA con mutación en IDH1 en el contexto recaído y refractario debido a sus resultados favorables[20]. En esta población re (179 pacientes), la tasa de RC fue del 21,8% y la RCi del 11,7%. Con una mediana de seguimiento de 14,8 meses, la mediana de SG fue de 8,8 meses; la tasa de SG a los 18 meses fue del 50,1% entre los pacientes que alcanzaron RC o RCi. La independencia transfusional se logró en 29 de 84 pacientes (35%). Entre 34 pacientes que tuvieron una remisión completa o remisión completa con recuperación hematológica parcial, 7 (21%) no tenían mutaciones IDH1 residuales. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento grado 3 o superior que ocurrieron incluyeron prolongación del intervalo QT en el 7,8%, síndrome de diferenciación de IDH (3,9%), anemia (2,2%), trombocitopenia (3,4%) y leucocitosis (1,7%). Estos resultados sugieren que en pacientes con LMA recidivante o refractaria con mutación IDH1 avanzada, el ivosidenib a una dosis de 500 mg diarios se asoció con un beneficio clínico sostenido, incluida la independencia transfusional, remisiones

duraderas y remisiones moleculares en algunos pacientes con RC.

Inhibidores de FLT3

Si bien en una primera instancia los inhibidores de FLT3 fueron estudiados y utilizados en asociación con la quimioterapia intensiva en pacientes aptos, también se han estudiado en pacientes no aptos que no son elegibles para quimioterapia intensiva. Los ensayos realizados con estas combinaciones han incluido pequeñas cohortes. Los primeros estudios han utilizado sorafenib de primera generación. La combinación de sorafenib y azacitidina fue segura y eficaz, sin embargo las tasas de respuesta no fueron tan alentadoras[21].

La midostaurina fue evaluada en combinación con decitabina para pacientes adultos con LMA con R/R, o pacientes de edad avanzada (≥60 años) que no pueden recibir quimioterapia de inducción estándar. La combinación fue bien tolerada pero resultó en pocas RC. Posteriormente, un ensayo de fase I/II evaluó la eficacia de la combinación de midostaurina con azacitidina en 54 pacientes con síndromes mielodisplásicos de alto riesgo (SMD) o LMA no aptos para recibir quimioterapia intensiva. La tasa de respuesta global fue del 26%, con una duración media de remisión de 20 semanas. Es de destacar que la remisión fue significativamente más prolongada para los pacientes con mutaciones de FLT3 no expuestos previamente a inhibidores de FLT3[22].

Un ensayo de fase I/II prospectivo, abierto y de un solo centro evaluó la seguridad y eficacia de la combinación de quizartinib con azacitidina o ACBD en pacientes > 60 años con LMA FLT3 en primera línea o R/R[23]. En total, 73 pacientes fueron tratados (34 en primera línea, 39 en primer rescate). El estudio confirmó la seguridad y eficacia de quizartinib asociado a ACBD o azacitidina, con una tasa de respuesta compuesta (RCc) del 87% (8 Rc, 4 RCi, 1 RCp) entre los pacientes tratados con quizartinib/AZA y 74% (1 RC, 8 RCi, 5 RCp) en quizartinib/ACBD. La mediana de SG fue de 19,2 meses para quizartinib/AZA y de 8,5 meses para la cohorte quizartinib/ACBD. Sólo un paciente experimentó un QTc prolongado. A pesar de los resultados preliminares alentadores, el ensayo fase 3 LACEWING de gilteritinib más azacitidina versus azacitidina sola en pacientes con LMA FLT3 recién diagnosticada no elegibles para quimioterapia intensiva no alcanzó su criterio previamente establecido SG en un análisis interino planificado (NCT02752035)[21].

Datos preclínicos recientes indican que la combinación de venetoclax con quizartinib tuvo buena actividad en células de LMA mutadas en FLT3. Sobre la base de estos hallazgos, se diseñó un ensayo de fase 2 para estudiar la eficacia y seguridad de la combinación decitabina, venetoclax e inhibidores de FLT3 en pacientes con LMA mutada en FLT3, > 60 años en tratamiento de primera línea y R/R[24]. Los pacientes recibieron decitabina 20 mg/m2 IV durante 10 días cada 4-6 semanas para la inducción, seguido de decitabina durante 5 días después de RC/ RCi. La dosis de venetoclax fue de 400 mg VO al día. Se permitió la adición de inhibidor de FLT3 a elección del médico. En este estudio, 25 pacientes con LMA con mutación de FLT3 fueron tratados con el triplete entre el 30 de abril de 2018 y el 10 de febrero de 2020. Los pacientes recibieron sorafenib, midostaurina o gilteritinib. Para los pacientes de primera línea, la tasa de CRc fue del 92%, y en R / R AML la tasa de CRc fue del 62%.

Gemtuzumab

Gemtuzumab ozogamicina (GO) es una molécula conjugada compuesta por un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD33 unido covalentemente a caliqueamicina (agente que daña el ADN). GO ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con LMA CD33 + recién diagnosticada caracterizada por citogenética de riesgo favorable (específicamente *Core binding factor*) y riesgo intermedio en combinación con quimioterapia de inducción 7 + 3 y consolidación[25]. Sin embargo en los Estados Unidos GO también está indicado como monoterapia para pacientes LMA de reciente diagnóstico y con LMA R/R no aptos a quimioterapia intensiva, basados en el estudio AML-19[26]. Éste fue un estudio aleatorizado de fase II/III que comparó la GO como agente único con la mejor terapia de sostén, incluida la hidroxiurea como terapia de primera línea. Se evaluaron dos dosis de GO diferentes en la parte de la fase II del ensayo para determinar la dosis óptima para la fase secuencial III. Los pacientes fueron aleatorizados de manera 1: 1 a GO (118 pacientes: GO 6 mg/m^2 el día 1 seguido de una segunda dosis de 3 mg/m^2 el día 8 durante la inducción) vs. terapia de sostén (117 pacientes). Los pacientes sin evidencia de progresión de la enfermedad o toxicidades sig-

nificativas después de la inducción fueron elegibles para recibir terapia de continuación con una dosis única mensual de 2 mg/m2 de GO durante hasta 8 ciclos. La mayoría de los pacientes eran muy ancianos con una mediana de edad de 77 años (62-88). EL objetivo primario fue evaluar SG, la cual fue superior en el grupo GO: 4,9 meses frente a 3,6 (P = 0,005). Por lo cual GO puede ser considerada otra alternativa terapéutica en pacientes añosos.

CPX-351

Algunos subconjuntos de pacientes de edad avanzada muy cuidadosamente seleccionados pueden tener resultados relativamente favorables con un enfoque intensivo. Un estudio de fase III aleatorizado comparó CPX-351 (una formulación liposomal de citarabina y daunorrubicina) con quimioterapia 7 más 3 en pacientes de 60 a 75 años con LMA secundaria recién diagnosticada[27]. En esta población relativamente formada por pacientes mayores con LMA de alto riesgo, CPX-351 mejoró la mediana de SG, siendo la mediana de SG de 9,6 frente a 6,0 meses y la SG a 2 años de 31% frente a 12%, respectivamente. La tasa de mortalidad a 60 días con CPX-351 fue del 14%, lo que está en línea con otros estudios de pacientes mayores en forma altamente seleccionados tratados intensivamente en el contexto de un ensayo clínico. Entre los que respondieron a CPX-351 y posteriormente se sometieron a TCPH en la primera remisión, la tasa de SG a 2 años fue del 63%. Estos resultados sugieren que, de hecho, se pueden lograr respuestas favorables en algunos adultos mayores cuando se tratan de forma intensiva, aunque la identificación de este subconjunto de pacientes en el momento de la selección del tratamiento sigue siendo un desafío.

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Históricamente se ha considerado que los pacientes de edad avanzada no son aptos desde el punto de vista médico para el TCPH, debido a que las tasas mortalidad sin recaídas siempre han sido elevadas. Los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida (ARI) proporcionaron una alternativa que permitió una disminución de la mortalidad sin recaída en los pacientes mayores y una eficacia mejorada en comparación con los enfoques sin trasplante con quimioterapia citotóxica sola. Los índices de comorbilidad validados son herramientas útiles para evaluar la aptitud de un individuo para someterse a un TCPH en lugar de sólo la edad cronológica. El TCPH sería un enfoque de tratamiento curativo para muchos pacientes mayores con LMA, siempre teniendo en cuenta el riesgo y las comorbilidades, particularmente dada la tendencia de la leucemia en esta población a albergar un perfil de enfermedad desfavorable[28-29].

Sin duda, una pregunta aún sin respuesta es qué enfoque de primera línea será el más óptimo para la población de adultos mayores que son elegibles para el TCPH. Hay relativamente pocos datos que apoyen directamente el uso de AHM más venetoclax en este contexto, aunque algunos estudios pequeños brindan datos alentadores. En un pequeño análisis retrospectivo, entre 21 pacientes que recibieron azacitidina más venetoclax y posteriormente se sometieron a TCPH en la primera remisión (la mayoría de los cuales tenían riesgo adverso), la tasa de SG a 3 años fue de 70-75%[30]. En otro análisis de 12 pacientes tratados con DAC10 más venetoclax seguido de TCPH, la SG estimada de 18 meses fue del 60% al 70%[31].

Utilizando ARI y abogando la adición de agentes específicos, si corresponde, con los datos continuos que respaldan el trasplante para los pacientes con LMA de mayor edad, seguramente las tasas de trasplante en esta población seguirán aumentando.

Comentarios finales

Para concluir podemos decir que en la actualidad existen innumerables agentes dirigidos eficaces para la LMA en el paciente no candidato a quimioterapia intensiva, es más, una exagerada abundancia, después de 4 décadas de tratamiento sólo con 7+3. El costo prohibitivamente alto es un denominador común a todos estos agentes, también conocido como toxicidad financiera. Cada uno de ellos tiene un mecanismo de acción distintivo y un perfil de toxicidad único. Saber qué alternativa terapéutica seleccionar, el manejo de sus toxicidades, cuándo seguir adelante y cuándo detener la terapia es esencial para lograr el difícil equilibrio entre prolongar la vida y preservar una calidad de vida de nuestros pacientes.

Conflictos de interés: La autora declara haber recibido honorarios de parte de Pfizer y Abbvie por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Yates JW, Wallace HJ, Holland JF y col. Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. Cancer Chemother Rep. 1973;57:485-488.
2. Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. Blood. 2016;127(1):53-61.
3. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A y col. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood. 2009;113(18):4179-4187.
4. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results Program: Cancer stat facts: leukemia—acute myeloid leukemia. Available at: https:// seer.cancer.gov/ statfacts/html/amyl.html.
5. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L y col. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2016; 374:2209-2221.
6. Dohner H, Estey E, Grimwade D y col. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017; 129(4): 424-447.
7. Kopmar NE, Estey EH. New drug approvals in acute myeloid leukemia: an unprecedented paradigm shift. Adv Hematol Oncol. 2019 Oct;17(10):569-575.
8. Winer ES, Stone RM. Novel therapy in Acute myeloid leukemia (AML): moving toward targeted approaches. Ther Adv Hematol. 2019, Vol. 10: 1-18.
9. Sorror ML, Storer BE, Fathi AT y col. Development and Validation of a Novel Acute Myeloid Leukemia-Composite Model to Estimate Risks of Mortality. JAMA Oncol. 2017;3(12):1675-1682.
10. Ferrara F, Barosi G, Tura S y col. Consensus-based definition of unfitness to intensive and nonintensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. Leukemia. 2013;27:997-999.
11. Itzykson R, Fournier E, Berthon C y col. Genetic identification of patients with AML older than 60 years achieving long-term survival with intensive chemotherapy. Blood. 2021;138(7):507-519.
12. Medeiros BC, Satram-Hoang S, Hurst D y col. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States. Ann Hematol. 2015; 94(7):1127-1138.
13. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V y col. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2019 Jan 3;133(1):7-17.
14. Wei A, Strickland SA Jr, Hou JZ y col. Venetoclax combined with Low-Dose Cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: results from a Phase Ib/II Study. J Clin Oncol. 2019 May 20;37(15):1277-1284.
15. DiNardo CD, Jonas BA, Pratz K y col. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2020; 383:617-29.
16. Wei A, Montesinos P, Ivanov V y col. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. Blood. 2020; 135(24):2137-2145.
17. DiNardo C, Wei A. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. Blood. 2020;135(2):85-96.
18. Cortes J, Heidel F, Heuser M y col. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without Glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. Leukemia 2019; 33:379-389.
19. Stein E.M, DiNardo C.D, Fathi A.T y col. Molecular remission and response patterns in patients with mutant-IDH2 acute myeloid leukemia treated with enasidenib. Blood. 2019; 133 (7): 676-687.
20. DiNardo CD, Stein EM, Pollyea DA. y col. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. N Engl J Med. 2018; 378: 2386-2398.
21. Loschi M, Sammut R, Chiche E y col. FLT3 Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Fit and Unfit Patients with FLT3-Mutated AML: A Systematic Review.Int J Mol Sci. 2021 May 30;22(11):5873.
22. Strati P, Kantarjian H, Ravandi F y col. Phase I/II Trial of the Combination of Midostaurin (PKC412) and 5-Azacitidine for Patients with Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. Am. J. Hematol. 2015, 90, 276-281.
23. Swaminathan M, Kantarjian H, Cortes J y col. A phase I/II study of the combination of quizartinib with azacitidine or low-dose cytarabine for the treatment of patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. Haematologica. 12021;106 (8): 2121-2130.
24. Maiti A, DiNardo CD, Daver NG y col. Triplet Therapy with Venetoclax, FLT3 Inhibitor and Decitabine for FLT3 -Mutated Acute Myeloid Leukemia. Blood Cancer J. 2021, 11, 1-6.
25. Gottardi M, Sperotto A, Ghelli Luserna y col. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia: past, present and future. Minerva Med. 2020 Oct;111(5):395-410.
26. Amadori S, Suciu S, Selleslag D y col. Gemtuzumab Ozogamicin Versus Best Supportive care in Older Patients with Newly diagnosed acute Myeloid Leukemia Unsuitable for intensive chemotherapy: results of the randomized Phase iii EORTc-GiMeMa aML-19 Trial. J Clin Oncol. 2016; 34:972-9.
27. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE y col. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2018;36(26): 2684-2692.
28. Levin-Epstein R, Oliai C, Schiller G y col. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia. Curr Treat Options Oncol. 2018;19(12):63.
29. Devine SM, Owzar K, Alyea EP y col. Phase II Study of Allogeneic Transplantation for Older Patients with Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission Using a Reduced-Intensity Conditioning Regimen: Results from Cancer and Leukemia Group B 100103 (Alliance for Clinical Trials in Oncology)/Blood and Marrow Transplant Clinical Trial Network0502. J Clin Oncol. 2015; 10;33 (35): 4167-75.
30. Pollyea DA, Winters A, Jordan CT y col. Allogeneic transplant improves AML outcomes compared to maintenance venetoclax and azacitidine following response to initial venetoclax and azacitidine therapy. Blood. 2020;136, (abstr 24).
31. DiNardo CD, Maiti A, Rausch CR y col: 10-Day decitabine with venetoclax for newly diagnosed intensive chemotherapy ineligible, and relapsed or refractory acute myeloid leukemia: A single-Centre, phase2 trial. Lancet Haematol. 2020;7: e724-e736.

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.

Nuevos blancos para inhibir el complemento en hemoglobinuria paroxística nocturna y en hemólisis por crioaglutininas

New targets for complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and hemolysis due to cold agglutinin disease

Brodsky, Andrés Lázaro

Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires.

albrodsky01@yahoo.com.ar

SESION EHA - SAH

PATOLOGÍA DEL COMPLEMENTO

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 341-349
Octubre 2021

Palabras claves: hemoglobinuria paroxística nocturna, enfermedad por crioaglutininas, inhibidores del complemento.

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, cold agglutinin disease, complement inhibitors.

El sistema del complemento

El complemento es un integrante fundamental de la inmunidad innata. Sus principales funciones son: 1) la opsonización de microorganismos invasores, tejidos dañados e inmunocomplejos y 2) la lisis de microorganismos. Como tal, brinda protección contra bacterias, hongos y virus y participa en la reparación y cicatrización de las lesiones tisulares. Además vincula las respuestas inmunes innatas y adaptativas y previene la aparición de fenómenos de autoinmunidad[1].

Como sistema de vigilancia inmune, necesita detectar patógenos, complejos inmunes, o células dañadas, y distinguirlas de las propias células normales. Para ello cuenta con moléculas que reconocen ciertas estructuras moleculares, llamadas receptores para reconocimiento de patrones (RRPs). Estos patrones bioquímicos pueden pertenecer a patógenos y en estos casos suelen ser estructuras glucídicas específicas, no presentes en las superficies celulares humanas, llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs por sus siglas en inglés). En células muertas o dañadas, las estructuras bioquímicas reconocidas por los RRPs suelen ser glicosilaciones anormales en la superficie, llamadas patrones moleculares asociados a daño (DAMPs por sus siglas en inglés). La interacción de los RRPs con los PAMPs o los DAMPs, activan la cascada del complemento y llevan a la depuración de tejidos dañados, de complejos inmunes o a la destrucción de los microorganismos invasores[1].

El complemento está constituido por más de 40 proteínas solubles y de membrana[2]. Su activación genera reacciones enzimáticas en cadena, que amplifican veloz y marcadamente la reacción (en forma similar a lo que ocurre con la cascada de la coagulación), causando una rápida respuesta inflamatoria, por liberación de factores quimiotácticos (C3a y C5a), opsonización de células, microorganismos y complejos inmunes, y citotoxicidad mediada por el complejo de ataque de membrana (CAM).

El complemento se activa por 3 vías primarias: 1) de las lectinas 2) clásica y 3) alterna[3,4]. Además, puede activarse a través del sistema de la coagulación y del sistema fibrinolítico, que saltean las 3 vías primarias[5,6].

La vía de las lectinas es activada por los RRPs circulantes: lectina de unión a manosa (MBL por sus

siglas en inglés), colectinas o ficolinas, que reconocen estructuras glucídicas bacterianas, los PAMPs. Tras reconocer sus PAMPs específicos, el RRP forma un complejo con serinoproteasas asociadas a MBL (MASPs por sus siglas en inglés), que se activan y clivan C4 y C2, con formación de la convertasa de C3 de la vía clásica (C4b-C2a), que a su vez cliva a C3, generando C3a y C3b[1,7].

La vía clásica es activada por el RRP C1q, que se une a complejos inmunes con IgG o IgM, circulantes o unidos a antígenos de superficies celulares, o a PAMPs en las superficies microbianas. La unión de C1q determina un cambio conformacional que activa C1r, que a su vez activa a la proteasa C1s, la que cliva a C4 y C2, generando la convertasa de C3 de la vía clásica (C4b-C2a)[1,7].

La vía alterna tiene un bajo grado de activación crónica constitutiva mediante la hidrólisis de C3 (llamada *tick-over*), por lo que está preparada para la vigilancia y activación veloz ante la aparición de patógenos. Este C3 activado une al factor B, generando la proconvertasa de C3 (C3b-B), que se une a las superficies celulares. En condiciones normales, sin un patógeno dañino u otro activador del complemento, esta pequeña cantidad de C3b generado en forma constitutiva es inactivado, deteniendo así la progresión de la cascada del complemento. Cuando hay activación, C3b-B es clivado por el factor D, con formación de la convertasa de C3 de la vía alterna (C3b-Bb). Se genera así más convertasa de C3 a partir de C3b-B, lo que amplifica marcadamente las otras vías del complemento. Además, la unión de C3b a las convertasas de C3 origina las convertasas de C5, con lo que progresa la cascada del complemento a la formación del CAM y se liberan los factores quimiotácticos C3a y C5a. C3b y C4b actúan además como opsoninas, cubriendo partículas extrañas y marcándolas como blanco para fagocitosis[1,7].

La porción terminal de la cascada del complemento se inicia con el clivaje de C5 a C5a y C5b. C5b genera el ensamblado del CAM, una estructura constituida por C5b, C6, C7, C8 y múltiples moléculas de C9[8]. Una vez insertado en la bicapa lipídica, el CAM forma un poro, causando la lisis celular o de los microorganismos infectantes.

Regulación de la cascada del complemento: los inhibidores

Como el sistema del complemento está constantemente activo y listo para ser amplificado por patógenos invasores, es importante evitar que ataque a las células propias cuando se amplifica. Existe un complejo sistema de reguladores que buscan mantener al complemento bajo control. Estos moduladores controlan todos los pasos de la cascada y pueden ser clasificados en 2 grupos: 1) inhibidores solubles presentes en el plasma y 2) inhibidores unidos a membrana[7].

El primer grupo incluye al factor H (FH), al factor I (FI), al inhibidor de C1 (C1INH), a la proteína de unión de C4 (C4BP), a la clusterina (CLU), a la vitronectina (Vn) y a MAP1. El factor H es una proteína plasmática capaz de discriminar entre células normales del huésped y células alteradas del huésped o patógenos mediante la unión de sus dominios carboxi-terminales 19-20 a marcadores glicanos específicos[9]. Una vez unido a las superficies normales del huésped, el FH disocia a Bb de la convertasa de C3 y sirve como cofactor del FI. Al bloquear el circuito de amplificación de la vía alterna, el FH también frena la activación del complemento por la vía clásica y de las lectinas[10].

El FI, unido a sus cofactores: FH, C4BP, CD46 o receptor del complemento 1, inhibe la formación de las convertasas de C3, mediante el clivado e inactivación de C3 (vía alterna) y de C4 (vías clásica y de las lectinas)[11].

C1INH se une a las subunidades activadas de C1r y C1s del complejo de C1 de la vía clásica y a las MASPs de las vías de las lectinas, bloqueando el clivaje de C2 y C4, con lo que frena la activación de las vías clásica y de las lectinas[12].

La clusterina y la vitronectina inhiben la formación del complejo de ataque de membrana[7]. MAP1 (conocida también como Map44) es un inhibidor circulante que bloquea la unión de las MASPs a MBL/ficolinas y, por lo tanto, inhibe la vía de las lectinas[13].

El segundo grupo está integrado por el receptor del complemento 1 (CR1 o CD35), el cofactor proteico de membrana (MCP o CD46), el CD55, el receptor del complemento de la familia de las inmunoglobulinas (CRIg) y el CD59[1,7]. El receptor del complemento 1 une a C3b y C4b, induce la inactivación de las convertasas de C3, C5 y es cofactor del factor I[14]. El CD46 también une a C3b y C4b y es cofactor del factor I. El CD55 y el CD59 son ambos inhibidores del complemento unidos a la membrana celular mediante el ancla glicosilfosfatidilinositol (GPI). El CD55 inhibe la formación y acelera la inactivación

de las convertasas de C3 y C5 de todas las vías[15], y el CD59 se une a C8 y C9 y bloquea la formación del CAM[16]. El CRIg se une a C3b y a iC3b e inhibe la convertasa de C3 de la vía alterna[17]. Los hematíes humanos expresan normalmente CR1, CD55 y CD59, pero carecen de CD46 y de CRIg.

Patologías en las que los glóbulos rojos son blanco del complemento

En varias patologías la desregulación del complemento genera activación del mismo en la superficie de los hematíes y la ulterior hemólisis. Ellas son: 1) hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), 2) anemia hemolítica autoinmune, especialmente en las enfermedades por crioaglutininas, 3) hemoglobinuria paroxística por frío y 4) deficiencia congénita de CD59. En el caso del síndrome urémico hemolítico atípico (y del síndrome HELLP), la hemólisis parece ser secundaria al daño microvascular inducido por el complemento y no un efecto directo del mismo sobre los hematíes, aunque éste es tema de debate[18,19].

Rol del complemento en la hemoglobinuria paroxística nocturna

La HPN es un trastorno clonal de la hemopoyesis. El clon se origina en una célula madre hemopoyética que sufre una mutación inactivante del gen PIG-A. Como consecuencia, dicha célula madre y su progenie (el clon HPN) carecen de múltiples proteínas de membrana con anclaje glicosilfosfatidilinositol (GPI), entre ellas el CD55 y el CD59, inhibidores de membrana de la cascada del complemento.

Por razones aún no del todo aclaradas (agresión autoinmune contra las célula madre GPI(+)[20], adquisición de nuevas mutaciones que otorgan ventaja proliferativa a la célula madre mutada[21]) en algunos individuos el clon HPN persiste y se expande, siendo responsable de gran parte de su hemopoyesis y dando origen a una HPN clínicamente manifiesta. Las células del clon HPN, especialmente los hematíes, son particularmente sensibles a la activación y amplificación del complemento, principalmente por la vía alterna, activa en forma constitutiva. Se deposita C3b en la membrana de los glóbulos rojos, se activa la convertasa de C3, se genera la convertasa de C5 y se forma el CAM con hemólisis crónica intravascular. A la hemólisis crónica se le suman las crisis hemolíticas agudas por mayor activación del complemento por estados inflamatorios, infecciones, embarazo o cirugías[1].

Las manifestaciones clínicas más comunes incluyen fatiga, anemia, disnea, dolor abdominal y hemoglobinuria[22]. La trombosis es la principal causa de muerte, seguida por el fallo medular, el fallo renal y la evolución clonal a síndrome mielodisplásico o a leucemia mieloide aguda[23].

El complemento juega un rol fundamental en la fisiopatología de la HPN. No es de extrañar que haya sido la primera enfermedad en que el bloqueo del complemento con eculizumab a nivel de C5 haya sido ensayado con éxito: cambió su historia natural, previno las trombosis y la progresión del fallo renal, prolongó la sobrevida a valores cercanos a los de la población normal y mejoró marcadamente la calidad de vida de estos pacientes[24,25]. El bloqueo de C5 evita la liberación de C5a y la formación del CAM, por lo que se detiene la hemólisis intravascular.

Sin embargo, debido a la deficiencia de CD55 en las células del clon HPN, se sigue activando el complemento proximal con formación de la convertasa de C3 y depósito de C3b (y sus péptidos derivados, que son opsoninas) en la superficie celular, por lo que aparece hemólisis extravascular, por fagocitosis por macrófagos esplénicos y hepáticos de los hematíes HPN opsonizados. Esto determina que los pacientes persistan con cierto grado de anemia, reticulocitosis, haptoglobina disminuida e incluso requerimiento transfusional persistente -en hasta el 30% de los casos-[26]. En raros casos, algunos pacientes pueden presentar una mutación de C5, con reemplazo de la arginina en posición 885 por histidina (pacientes japoneses) o por cisteína (una paciente argentina), mutación que confiere resistencia al eculizumab, que no se une al C5 mutado[27].

Otros inconvenientes del tratamiento con eculizumab son su duración permanente (que requiere infusiones intravenosas cada 14 días) y su alto costo, que dificulta el acceso a muchos pacientes. Todo ello ha dado lugar a la búsqueda de nuevas terapéuticas para la inhibición de la cascada del complemento en HPN.

Nuevos fármacos inhibidores de C5 en HPN

La modificación de 4 aminoácidos del eculizumab (2 en el paratope y otros 2 en la zona de unión al receptor Fc) permitió obtener un nuevo anticuerpo monoclonal, el ravulizumab, con unión a C5 reversible

a pH ácido y con mayor afinidad por el receptor Fc neonatal. Ambas características determinan que, tras la endocitosis del complejo ravulizumab-C5, en el fagosoma se disocia C5, siendo degradado por proteólisis, mientras que el anticuerpo es reciclado nuevamente a circulación[28], lo que incrementa 4 veces su vida media y permite administrarlo por vía intravenosa cada 8 semanas. El ravulizumab fue estudiado en 2 ensayos clínicos comparativos con eculizumab, en los que mostró no inferioridad en su capacidad de bloquear la hemólisis intravascular y disminuir los requerimientos transfusionales y una mejor inhibición de C5[29-30].

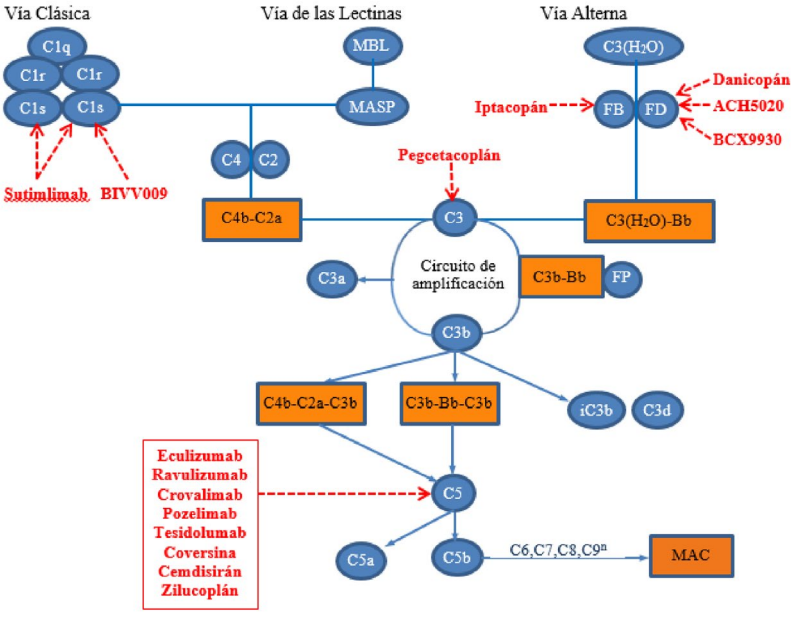
Varios anticuerpos monoclonales que se unen a C5 y bloquean su clivaje están siendo evaluados en estudios clínicos (Tabla 1 y Figura 1). El crovalimab tiene la ventaja de ser muy soluble, lo que permite administrarlo por vía subcutánea cada 4 semanas, con bloqueo completo y sostenido del complemento terminal, como lo evidenció un estudio de fase I/II de 3 partes en voluntarios sanos, en pacientes con HPN sin tratamiento previo con inhibidores del complemento y en pacientes previamente tratados con eculizumab. Algunos pacientes que cambiaron de eculizumab a crovalimab desarrollaron un cuadro autolimitado símil vasculitis transitorio, asociado a inmunocomplejos eculizumab-C5-crovalimab que se originan con el cambio de medicación[31]. Actualmente el crovalimab está siendo estudiado en 2 ensayos clínicos de fase III comparativos con eculizumab, uno en pacientes sin tratamiento previo con inhibidores del complemento y otro en pacientes tratados previamente con eculizumab.

El pozelimab y el tesidolumab son otros 2 anticuerpos

Tabla 1. Nuevos inhibidores de C5 en desarrollo para el tratamiento de la HPN.

Blanco terapéutico	Nombre del fármaco	Vía de administración	Naturaleza química	Fase de desarrollo
C5	Crovalimab	iv-sc	Anticuerpo monoclonal	III
	Pozelimab	iv-sc	Anticuerpo monoclonal	III
	Coversina	sc	Proteína recombinante	II
	Zilucoplan	sc	Péptido macrocíclico sintético	II
	Tesidolumab	iv	Anticuerpo monoclonal	II
	Cemdisiran	sc	ARN inhibitorio	II

Figura 1. Cascada del complemento e inhibidores en estudio clínico



monoclonales anti C5 en estudio. El pozelimab se administra por vía subcutánea con una frecuencia semanal. El tesidolumab se administra por vía intravenosa. No hay resultados comunicados aún con ambos fármacos.
Otros inhibidores de C5 incluyen a la coversina, una proteína proveniente de la saliva de una garrapata, la Ornithodoros moubata[32], el zilucoplan, un péptido macrocíclico sintético y al cemdisiran, un ARN inhibitorio que bloquea la síntesis hepática de C5[33]. Estos fármacos son activos por vía subcutánea, pero sus estudios para el tratamiento de la HPN se han detenido.

Nuevos blancos terapéuticos en HPN:
Inhibidores del complemento proximal y de la vía alterna
Con el objetivo de inhibir tanto la hemólisis intravascular como la extravascular, están en estudio y desarrollo nuevos fármacos que bloquean el complemento (Tabla 2 y Figura 1).

Inhibición proximal de la vía final común (C3). El pegcetacoplán es un pentadecapéptido pegilado, análogo de la compstatina, que bloquea el clivaje de C3 por sus convertasas y, por lo tanto, las 3 vías de activación del complemento. El bloqueo de C3 tiene la ventaja terapéutica de prevenir tanto la hemólisis intravascular, al prevenir la formación de las convertasas de C5, como la hemólisis extravascular, al evitar la generación de C3b y sus péptidos derivados, causantes de la opsonización y fagocitosis de los hematíes HPN.
El pegcetacoplán ha sido estudiado en forma comparativa con el eculizumab en el ensayo clínico PEGASUS, efectuado en pacientes con HPN tratados con eculizumab y anemia persistente (hemoglobina<10,5 g/dL)[34-35]. El pegcetacoplán mostró ser superior al eculizumab para corregir la anemia, por lo que fue aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con HPN no tratados con inhibidores del complemento o tratados con eculizumab o ravulizumab y anemia persistente. Efectos adversos frecuentes del pegcetacoplán fueron reacciones en el sitio de inyección (36%), hemólisis (24%) y diarrea (22%). No hubo casos de meningitis, pero dado que quienes presentan déficit congénito de C3 sufren infecciones recurrentes severas por capsulados (N. meningitidis, S. penumoniae, H. influenzae b), se requiere vacunar previamente a estos pacientes y educarlos respecto al riesgo de estas infecciones y su diagnóstico y tratamiento precoz.

Inhibición de la vía alterna. Dado que la vía alterna está activada en forma constitutiva y es responsable de la hemólisis crónica intravascular de la HPN, su bloqueo representa una estrategia terapéutica atractiva, por las ventajas de 1) no inhibir las vías clásica y de las lectinas, lo que reduciría el riesgo de infecciones por bloqueo del complemento y 2) de inhibir la formación de la convertasa de C3 de la vía alterna, previniendo tanto la hemólisis intravascular como la extravascular. Las blancos terapéuticos seleccionados para el bloqueo proximal de la vía alterna son los factores D y B. Ambos pueden ser inhibidos por pequeñas moléculas activas por vía oral, lo que facilita el tratamiento de estos pacientes.
El danicopán es un inhibidor del factor D. Ha sido estudiado en un pequeño grupo de pacientes con HPN sin tratamiento previo con inhibidores de C5, en los que evidenció su capacidad de reducir la hemólisis intravascular -por descenso de la LDH de 5,7 a 1,8 veces x el límite superior normal (LSN)-, prevenir el depósito de C3b y péptidos derivados en la membrana eritrocitaria y la consecuente hemólisis extravascular y de mejorar la anemia y los síntomas propios de la HPN[36]. Sus efectos adversos más frecuentes fueron cefalea e infecciones respiratorias

Tabla 2. Inhibidores proximales del complemento en desarrollo para tratamiento de la HPN.

Blanco terapéutico	Nombre del fármaco	Vía de administración	Naturaleza química	Fase de desarrollo
C3	Pegcetcoplán	sc	Péptido pegilado	III
Factor D	Danicopán	oral	Pequeña molécula inhibitoria	III
	ACH 5020	oral	Pequeña molécula inhibitoria	II
	BCX9930	oral	Pequeña molécula inhibitoria	II
Factor B	Iptacopán	oral	Pequeña molécula inhibitoria	III

superiores. Debe ser administrado cada 8 horas. Está siendo estudiado además como tratamiento concomitante a la inhibición de C5 en pacientes que persisten con requerimiento transfusional o anemia significativa. En un estudio de fase 2 se observó una mejoría significativa de la anemia, de los síntomas y reducción marcada del requerimiento transfusional con el agregado de danicopán al tratamiento con eculizumab[37].

El ALXN2050 es otro inhibidor oral del factor D que está siendo estudiado en un ensayo de fase 2 en 3 grupos de pacientes con HPN: 1) no tratados previamente con un inhibidor del complemento 2) tratados con eculizumab, con hemoglobina < 10 g/dL y 3) tratados con danicopán como monoterapia -por extensión del estudio clínico del danicopán-. La ventaja de este nuevo inhibidor del factor D es que se administra cada 12 horas.

Un tercer inhibidor oral del factor D en estudios clínico es el BCX9930. Fue ensayado en estudios iniciales en pacientes tratados con eculizumab con anemia persistente[38] y en pacientes sin inhibición previa del complemento[39], en los que mostró eficacia para reducir la hemólisis, el requerimiento transfusional, mejorar la anemia y la fatiga. Presentó como eventos adversos eritema cutáneo autolimitado y mareos. Está comenzando a evaluarse en 2 estudios multicéntricos de fase II: a) comparado contra placebo en pacientes sin tratamiento con inhibidores del complemento y b) como monoterapia en comparación con eculizumab o ravulizumab en pacientes tratados con dichos inhibidores de C5 con hemoglobina inferior a 10,5 g/dL. El BCX9930 también se administra en dosis de 400 a 500 mg cada 12 horas.

El iptacopán es otro inhibidor oral de la vía alterna del complemento en estudio clínico. Su blanco es el factor B. En un estudio como tratamiento añadido al eculizumab en pacientes con hemólisis persistente evidenciada por una LDH>1,5 veces el límite superior normal, el tratamiento con iptacopán mostró una reducción significativa de la LDH, de los demás marcadores de hemólisis y un aumento significativo de la hemoglobina: 8/10 pacientes resolvieron la anemia. La mayoría de los pacientes (7/10) mantuvo estos beneficios tras rotar a iptacopán como monoterapia[40]. Un estudio de fase II en curso, en pacientes sin tratamiento previo bloqueante del complemento, explorando en forma secuencial múltiples dosis de iptacopán, mostró control de la hemólisis intravascular en todos los pacientes tratados[41]. Actualmente iptacopán está siendo ensayado en estudios de fase III como monoterapia en comparación con eculizumab y ravulizumab en pacientes con respuesta incompleta a inhibidores de C5 y en pacientes vírgenes de bloqueo del complemento.

Rol del complemento en hemólisis por crioaglutininas

La enfermedad por crioaglutininas (CAD por sus siglas en inglés) es un trastorno hemolítico intra y extravascular mediado por anticuerpos y por el complemento. Se clasifica en primaria o secundaria. La CAD primaria es un desorden linfoproliferativo B, diferente al linfoma linfoplasmocítico, al linfoma de la zona marginal y a otras enfermedades linfoproliferativas de bajo grado[1], que produce una IgM monoclonal, a menudo en baja concentración[7]. Por citometría de flujo de médula ósea, en la CAD primaria se detecta a menudo un clon que marca CD20(+), IgMs(+), IgDs(+), CD27(+), CD5(+/−), CD11c(−), CD23(−) and CD38(−)(1). La CAD secundaria es un síndrome asociado a infecciones (esp. Mycoplasma pneumoniae) y a neoplasias (linfomas agresivos, Hodgkin, carcinomas)[1].

Las crioaglutininas son autoanticuerpos que aglutinan los hematíes a 4ºC, pero que también lo hacen a mayores temperaturas según su amplitud térmica, definida como la mayor temperatura a la cual el anticuerpo puede unirse a su antígeno[7]. La mayoría de las crioaglutininas patogénicas son de tipo IgM, tienen una amplitud térmica que excede los 28-30ºC y están presentes en un título ≥ 1/256. Las crioaglutininas no patogénicas, en cambio, tienen un título y una amplitud térmica reducidos. El frotis de sangre periférica de los pacientes con CAD muestra glóbulos rojos aglutinados, mientras que el de pacientes con hemólisis por anticuerpos calientes suele evidenciar microesferocitos[1]. La aglutinación de los hematíes por crioaglutininas es causa de acrocianosis en estos pacientes.

Las crioaglutininas con una amplitud térmica superior a la temperatura ambiente se unen a los hematíes -habitualmente al antígeno I- en las partes acras de la circulación (dedos, orejas). La unión de la IgM activa la vía clásica del complemento por unión de C1q-2C1r-2C1s, con activación de C1s, que cliva C4 y C2, con formación de la convertasa de C3 de la vía clási-

ca (C4b-C2a). C3 es clivado, con liberación de C3a y unión de C3b a la superficie de los glóbulos rojos. A la temperatura central del cuerpo, las crioaglutininas se separan de su antígeno, por lo que la prueba de Coombs suele detectar C3b y péptidos derivados (especialmente C3d) y no IgG ni IgM. Los hematíes opsonizados por C3b y sus péptidos derivados son fagocitados por los macrófagos principalmente en el hígado. Habitualmente no se activa el complemento terminal porque los hematíes afectados presentan CD55 y CD59 en su superficie, que frenan la cascada del complemento. Sin embargo, en situaciones de activación del complemento, por ejemplo por infecciones febriles intercurrentes, 75% de los pacientes presentan exacerbación de la anemia y 50% requiere transfusiones, debido en parte a activación del complemento terminal con hemólisis intravascular[42].

Tratamiento de la CAD: rol del bloqueo del complemento

En la CAD la anemia a menudo es leve a moderada y muchos pacientes no requieren tratamiento farmacológico. Se les aconseja evitar la exposición al frío, especialmente en manos, pies y orejas. Las infecciones deben ser diagnosticadas y tratadas precozmente. Pero los pacientes sintomáticos con frecuencia van a requerir medicación. El rituximab es la primera línea de tratamiento. La tasa de respuesta es del 50% y la duración mediana de la respuesta es de menos de 12 meses[43-44]. Las combinaciones de rituximab con fludarabina o bendamustina inducen tasas de respuesta más altas (70-75%) y más duraderas (varios años). Pero estos tratamientos presentan eventos adversos a corto plazo (citopenias, infecciones) y a largo plazo (segundas neoplasias, toxicidad medular). Además, la respuesta puede demorar semanas a meses y más del 25% de los pacientes no responden al tratamiento[45-46].

El bloqueo del complemento está modificando el arsenal terapéutico en CAD. Un primer estudio prospectivo de fase II con eculizumab (DECADE), en 12 pacientes con CAD y en 1 con síndrome por crioaglutininas mostró una reducción significativa de la hemólisis intravascular y de los requerimientos transfusionales con el bloqueo de C5[47]. Sin embargo, este tratamiento no corrigió la anemia ni mejoró la calidad de vida, probablemente debido a la hemólisis extravascular mediada por los macrófagos del hígado. Dado que la mayor parte de la hemólisis está mediada por fagocitosis de los hematíes opsonizados por C3b y C4b, el bloqueo del complemento a un nivel más proximal, y/o de la vía clásica puede ser más efectivo (Figura 1). El sutimlimab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra C1s, fue estudiado en un ensayo clínico de fase III en 24 pacientes con CAD, con requerimiento transfusional (CARDINAL)[48]. Se observó independencia transfusional desde la semana 5 de tratamiento en el 71% de los pacientes, una media de aumento de la hemoglobina de 2,3 g/dL a las 3 semanas, una normalización de la bilirrubina en 3 semanas, disminución de la LDH a ≤ 1,5 x LSN en 58% de los pacientes, descenso de los reticulocitos, aumento de la haptoglobina y una reducción significativa de la fatiga. Se aguardan los resultados del estudio CADENZA, que evalúa el uso de sutimlimab en una población más amplia, de pacientes con CAD sin requerimiento transfusional.

Otro anticuerpo monoclonal en estudio para CAD es el BIVV020 (específico para la conformación activa de C1s, con acción más prolongada)[7].

El inhibidor de C3 pegcetacoplán también está siendo estudiado en anemia hemolítica autoinmune, tanto por anticuerpos calientes como en hemólisis por crioaglutininas[7] y se aguarda la comunicación de sus resultados.

Conclusiones

El surgimiento de nuevos tratamientos inhibidores del complemento proximal, específicos de la vía alterna para HPN y de la vía clásica para la hemólisis por crioaglutininas promete generar una revolución en la terapéutica de estas enfermedades. El bloqueo de C3 y de la vía alterna en HPN y el de C1s en CAD se ha mostrado capaz de mejorar la anemia y la sintomatología de los pacientes. Pero se desconocen su efectividad y su perfil de seguridad a largo plazo respecto a infecciones, a trastornos autoinmunes y a la aparición de escapes hemolíticos, información que sólo los estudios y tratamientos a largo plazo podrán brindarnos.

Conflictos de interés: El autor declara haber recibido honorarios por parte de Alexion Pharma Argentina y Raffo por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Baines AC, Brodsky RA. Complementopathies. Blood Rev. 2017 July; 31(4): 213-223.
2. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. Nat Immunol. 2010; 11(9):785-797.
3. Hajishengallis G, Reis ES, Mastellos DC, Ricklin D, Lambris JD. Novel mechanisms and functions of complement. Nat Immunol. 2017; 18:1288-1298.
4. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement system part I - molecular mechanisms of activation and regulation. Front Immunol. 2015; 6:1-30.
5. Oikonomopoulou K, Ricklin D, Ward PA, Lambris JD. Interactions between coagulation and complement-their role in inflammation. Semin Immunopathol. 2012; 34(1):151-165.
6. Foley JH. Examining coagulation-complement crosstalk: complement activation and thrombosis. Thromb Res. 2016; 141(Suppl 2):S50-54.
7. Jalink M, de Boer ECW, Evers D, Havinga MQ, Vos JMI, Zeerleder S, de Haas M, Jongerius I. Halting targeted and collateral damage to red blood cells by the complement system. Seminars in Immunopathology. 2021; https://doi.org/10.1007/s00281-021-00859-8.
8. Tegla CA, Cudrici C, Patel S, Trippe R 3rd, Rus V, Niculescu F, Rus H. Membrane attack by complement: the assembly and biology of terminal complement complexes. Immunol Res. 2011; 51(1):45-60.
9. Pangburn MK. Cutting edge: localization of the host recognition functions of complement factor H at the carboxyl-terminal: implications for hemolytic uremic syndrome. J Immunol. 2002; 169(9):4702-4706.
10. Parente R, Clark SJ, Inforzato A, Day AJ. Complement factor H in host defense and immune evasion. Cell Mol Life Sci. 2017; 74:1605-1624.
11. Nilsson SC, Sim RB, Lea SM, Fremeaux-Bacchi V, Blom AM. Complement factor I in health and disease. Mol Immunol. 2011; 48(14):1611-1620.
12. Davis AE, Mejia P, Lu F. Biological activities of C1 inhibitor. Mol Immunol. 2008; 45:4057-4063.
13. Degn SE, Hansen AG, Steffensen R, Jacobsen C, Jensenius JC, Thiel S. MAp44, a human protein associated with pattern recognition molecules of the complement system and regulating the lectin pathway of complement activation. J Immunol. 2009; 183(11):7371-7378.
14. Khera R, Das N. Complement receptor 1: disease associations and therapeutic implications. Mol Immunol. 2009; 46:761-772.
15. Medof ME, Kinoshita T, Nussenzweig V. Inhibition of complement activation on the surface of cells after incorporation of decay-accelerating factor (DAF) into their membranes. J Exp Med. 1984; 160:1558-1578.
16. Rollins SA, Sims PJ. The complement-inhibitory activity of CD59 resides in its capacity to block incorporation of C9 into membrane C5b-9. J Immunol. 1990; 144(9):3478-3483.
17. Helmy KY, Katschke KJ, Gorgani NN et al. CRIg: a macrophage complement receptor required for phagocytosis of circulating pathogens. Cell. 2006; 124:915-927.
18. Sakari Jokiranta T. HUS and atypical HUS. Blood. 2017; 129:2847-2856.
19. Chen JY, Galwankar NS, Emch HN, Menon SS, Cortes C, Thurman JM, Merrill SA, Brodsky RA, Ferreira VP. Properdin is a key player in lysis of red blood cells and complement activation on endothelial cells in hemolytic anemias caused by complement dysregulation. Front Immunol. 2020; 11:1-21.
20. Gargiulo L, Papaioannou M, Sica M, Talini G, Chaidos A, Richichi B, et al. Glycosylphosphatidylinositol-specific, CD1d-restricted T cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2013;121(14):2753-2761.
21. Inoue N, Izui-Sarumaru T, Murakami Y, Endo Y, Nishimura J, Kurokawa K, et al. Molecular basis of clonal expansion of hematopoiesis in 2 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Blood. 2006;108(13):4232-6.
22. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, Brodsky RA, Bessler M, Kanakura Y, Rosse W, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica. 2014; 99(5):922-929.
23. Socié G, Mary JY, de Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C, Heudier P, Rochant H, Cahn JY, Gluckman E. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. Lancet 1996; 348: 573-77.
24. Hillmen P, Muus P, Roth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, Szer J, Browne P, Maciejewski JP, Schubert J, Urbano-Ispizua A, de Castro C, Socié G and Brodsky RA. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. British Journal of Haematology. 2013; 162: 62-73.
25. Loschi M , Porcher R, Barraco F, Terriou L, Mohty M de Guibert S, et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. American Journal of Hematology. 2016; 91:366-370.
26. Notaro R, Sica M. C3-mediated extravascular hemolysis in PNH on eculizumab: mechanism and clinical implications. Seminars in Hematology. 2018 Jul; 55(3):130-135.
27. Nishimura JI, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. N Engl J Med. 2014; 370:632-639.
28. Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: a novel anti-C5 antibody with extended duration of action. PLoS One. 2018; 13(4):e0195909.
29. Lee JW, de Fontbrune FS, Lee LWL et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. Blood. 2019; 133:530-539.
30. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. Blood. 2019; 133:540-549.
31. Roth A, Nishimura J-I, Nagy Z, Gaal-Weisinger J, Panse J, Yoon S-S, et al. The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2020; 135(12):912-20.
32. Schols S, Nunn MA, Mackie I, Weston-Davies W, Nishimura JI, Kanakura Y, et al. Successful treatment of a PNH patient non-responsive to eculizumab with the novel complement C5 inhibitor coversin (nomacopan). Br J Haematol. 2020; 188:334-337.
33. Badri P, Jiang X, Borodovsky A, Najafian N, Kim J, Clausen VA, et al (2020) Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of cemdisiran, an RNAi therapeutic targeting complement component 5, in healthy subjects and patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clin Pharmacokinet. 2020; 60:365-378.
34. Hillmen P, Szer J, Weitz IC, R€oth A, Hochsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2021;384:1028-37.
35. Peffault de Latour R, Szer J, Weitz I, Roth A, Hochsmann B, Panse J, et al. Forty-eight week efficacy and safety of pegcetacoplan in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and suboptimal response to prior eculizumab treatment. European Hematology Association. 2021;

Virtual Congress; Abstract S 164.

36. Risitano AM, Kulasekararaj AG, Lee JW, Maciejewski JP, Notaro R, Brodsky R, et al. Danicopan: an oral complement factor D inhibitor for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica. 2020; [Online ahead of print].

37. Kulasekararaj A, Risitano AM, Maciejewski JP, Notaro R, Browett P, Lee J-W, et al. A phase 2 open-label study of danicopan (ACH-0144471) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) who have an inadequate response to eculizumab monotherapy. Blood. 2019;134 (Suppl_1):3514.

38. Kulasekararaj A, Fureder W, Gandhi S, Cornpropst M, Dobo S, Farmer MK, et al. BCX9930, an oral factor D inhibitor, controls extravascular hemolysis and alleviates associated symptoms in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria inadequately controlled on C5 inhibitors. European Hematology Association 2021; Virtual Congress, EHA Library. 325349; EP589. 2021.

39. Mc Donald A, Le Roux Malherbe J, Cornpropst M, Dobo S, Farmer MK, Kargl D, et al. BCX9930, a novel oral factor D inhibitor, has positive effects on hemolysis and clinical outcomes in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) na€ıve to complement inhibitors. European Hematology Association 2021; Virtual Congress, EHA Library. 325345; EP585. 2021.

40. Risitano AM, Roth A, Soret J, Frieri C, Sicre de Fontbrune F, Marano L, et al. Addition of iptacopan, an oral factor B inhibitor, to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and active haemolysis: an open-label, single-arm, phase 2, proof-of-concept trial. Lancet Haematol. 2021;8:e344-e354.

41. Jang JH, Wong L, Ko BS, Yoon S-S, Li K, Rozenberg I, et al. First-line treatment of PNH patients with iptacopan leads to rapid and durable hemoglobin increase by controlling both intra- and extravascular hemolysis. European Hematology Association 2021; Virtual Congress, EHA Library, 324581; S173. 2021.

42. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. Haematologica 2006; 91: 460-6.

43. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Rev. 202041:100648.

44. Berentsen S, Hill A, Hill QA, Tvedt THA, Michel M. Novel insights into the treatment of complement-mediated hemolytic anemias. Ther Adv Vaccines. 2019; 10:1-20.

45. Berentsen S, Randen U, Oksman M, Birgens H, Tvedt THA, Dalgaard J, et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. Blood, 2017; 130:537-541.

46. Berentsen S. Complement activation and inhibition in autoimmune hemolytic anemia: focus on cold agglutinin disease. Semin Hematol. 2018; 55:141-149.

47. Röth A, BommerM, Huttmann A et al (2018) Eculizumab in cold agglutinin disease (DECADE): an open-label, prospective, bicentric, nonrandomized phase 2 trial. Blood Adv 2:2543-2549.

48. Röth A, Barcellini W, D'Sa S, Miyakawa Y, Broome CM, Michel M, et al. Sutimlimab in Cold Agglutinin Disease. New Engl J Med. 2021; 384:1323-34.

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.

Actualización en leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)

Update on chronic myelomonocytic leukemia (CMML)

González, Jacqueline S

Hospital de Agudos C G Durand

gonzalezjacqui@gmail.com

MIELODISPLASIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 350-357
Octubre 2021

Palabras claves: LMMC, genética, tratamiento.

Keywords: CMML, genetics, treatment.

Introducción

La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) fue reconocida como un síndrome clínico por Saarni y Linman en en 1971[1]. Es un desorden clonal de la célula madre pluripotente y, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2016, forma parte de los síndromes mielodisplásicos mieloproliferativos (SMD/SMP). Se caracteriza por la presencia de monocitosis (≥1 x 10^9 /L o ≥10% de monocitos en la fórmula leucocitaria), que debe permanecer en forma sostenida por más de tres meses[2].

Según el recuento de glóbulos blancos se divide en dos formas: leucemia mielomonocítica mielodisplásica (LMMC MD), que presenta <13 × 10^9/L y la leucemia mielomonocítica mieloproliferativa (LMMC MP) que cuenta con >13 × 10^9/L. Esta clasificación fue establecida por el grupo Británico-Americano-Francés (FAB) el cual también estableció que los blastos debían ser inferiores al 5%[3]. Conforme al conocimiento de la enfermedad su clasificación fue evolucionando. En 2001 la LMMC se incorporó a los SMD/SMP y en la clasificación OMS 2008 pasó a ser parte de los de los síndromes de superposición[4]. Finalmente la OMS 2016 categorizó el porcentaje de blastos, que han demostrado tener valor pronóstico e impactar en la sobrevida. De esta manera, según el porcentaje de blastos la LMMC se divide en: LMMC-0 (<2% blastos en SP, incluyendo promonocitos y <5% blastos en MO), LMMC-1 (2-4% blastos en SP incluyendo promonocitos y 5%-9% blastos en MO) y LMMC-2 (>5% blastos en SP incluyendo promonocitos y 10%-19% blastos en MO y/o presencia de bastones de Auer)(2). Estos datos han sido reproducidos en diversas series internacionales y por una cohorte de pacientes de Latinoamérica[5].

La LMMC es más frecuente en hombres que en mujeres, la edad media de aparición es en la 7ª década de la vida y su incidencia depende de los registros internacionales entre 0,3 a 0,7% cada 100.000 habitantes, con una media de sobrevida de 1 a 3 años[6-9].

Diagnóstico

El diagnóstico de LMMC es una construcción que se basa en: características clínicas, estudios medulares (observación de extendidos de medula ósea, citometría de flujo de sangre periférica, biopsia de medula ósea) y estudios genéticos.

Los pacientes con LMMC, se caracterizan por presentar síntomas relacionados con la proliferación celular en el caso de las LMMC MP: leucocitosis, esplenomegalia y síntomas constitucionales: fatiga, sudoración nocturna, dolor óseo, pérdida de peso, caquexia y aquéllos relacionados con las citopenias en el caso de hemopoyesis inefectiva que se asocia al fallo medular[8,10].

El 30% de los pacientes pueden tener asociados fenómenos autoinmunes, que pueden presentarse previo, durante o posterior al diagnóstico de la misma (psoriasis, artritis reumatoidea, etc.), así como también fenómenos inflamatorios inespecíficos[11,12].

La trasformación a leucemia aguda se observa entre el 15 al 30% de los pacientes y el tratamiento de la misma se ve ensombrecido por la presencia de comorbilidades frecuentes en el rango etario donde se presenta esta patología.

Dentro de los criterios diagnósticos establecidos por la OMS 2016 se encuentran:

- presencia de monocitosis persistente por más de 3 meses (≥1 × 10^9/L que constituyan ≥10% de células dentro del recuento diferencial de los glóbulos blancos).
- ausencia de criterios de la OMS para otras patologías mieloproliferativas: LMC (BCR-ABL1 negativo), policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis.
- ausencia de *PDGFRA* o *PDGFRB* y de re-arreglo del *FGFR1* o de la fusión PCM1-JAK2 en el contexto de eosinofilia.
- <20% de blastos o sus equivalentes (promonocitos, monoblastos y mieloblastos) en la sangre periférica y en la médula ósea.
- displasia en una o más líneas celulares. Si hay ausencia de mielodisplasia o ésta es mínima, se requiere la presencia de alteraciones moleculares características.
- alteraciones citogenéticas o moleculares *(TET2, ASXL1, SRSF2 y SETBP1)*[2].

Siempre deben descartarse las causas reactivas, como las infecciones virales, bacterianas, enfermedades inmunológicas, neoplásicas, etc. Actualmente la citometría de flujo permite dividir las subpoblaciones monocíticas en 3 subtipos: monocitos CD14+/CD16− (clásicos-Mc), CD14+/CD16+ (intermedios-Mi) y CD14- o bajo/CD16+ (no clásicos-Mnc). Éstos expresan diversos tipos de citoquinas. En pacientes con LMMC el ≥94% de monocitos expresan los marcadores clásicos (Mc)[13,14]. Por lo cual la citometría de flujo de sangre periférica hoy es una herramienta fundamental, ya que permite determinar el subtipo de subpoblación monocítica predominante para el diagnóstico, así como también demostró tener valor en asociación con enfermedades inflamatorias, este porcentaje podría estar sub estimado por aumento de los Moi, por lo cual planteó la utilización del SLAN, una proteína P-selectina carboxilada que se encuentra asociada a los Mnc. La disminución de la fracción de Mnc < 1,7% asociada a marcadores de inflamación es altamente sugestiva de LMMC, a pesar de que el porcentaje de Mc sean inferiores a 94%[15].

La evaluación del aspirado de médula ósea es dificultosa debido a la heterogeneidad morfológica que presenta la serie monocitoide (monocitos, promonocitos y monoblastos) y las características displásicas del resto de las series. Sin embargo las tinciones citoquímicas como suelen ser positivas.

La biopsia de médula ósea es generalmente hipercelular, con cambios displásicos discretos y frecuentemente micromegacariocitos. La fibrosis medular puede verse en alrededor de 30% de los pacientes. Dentro de los marcadores más importantes se encuentran CD68R and CD163.

Características genéticas

Citogenética

La presencia de alteraciones citogenéticas puede verse en el 20 al 30% de los pacientes. Éstas incluyen la trisomía 8, la pérdida del Y, las alteraciones del cromosoma 7 (monosomía del 7, del 7q), trisomía 21 y cariotipos complejos. Éstas son utilizadas por los diferentes grupos para establecer índices pronósticos. Entre ellos uno de los más difundidos y utilizados es el propuesto por el grupo español[16]. Éste divide a los pacientes según su citogenético en alto (+8, alteraciones del 7 o cariotipos complejos), intermedio (todas aquellas variaciones que no forman parte de la categoría de riesgo alto ni bajo) y bajo riesgo (cariotipo normal y -Y) con una sobrevida a los 5 años de 4%, 26%, 35% respectivamente (Tabla 1)[14,16].

Tabla 1. Tabla 1. Alteraciones citogenéticas en LMMC[9]

Anormalidades citogenéticas en LMMC	
Citogenético normal	70%
Otras alteraciones citogenéticas	30%
+8	19-23%
-Y	16-20%
Monosomía 7/ del7q	14-23%
Del 20q	3-14%
+21	3-8%
der(3q)	8%
Otros 5q-, 12q-, 13q-, iso [17]	<5%
Cariotipo complejo	13-19%

Alteraciones moleculares

Dentro de las mutaciones que se asocian a LMMC se encuentran:

- mutaciones epigenéticas del control de la transcripción, como los modificadores de histonas *(EZH2, ASXL1, UTX)* y aquéllos que intervienen en la metilación del ADN *(TET2, DNMT3A, IDH1 y IDH2)*.
- mutaciones en la maquinaria del splicing *(SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2, PRPF8)*.
- mutaciones que regulan las vías de señalización *(JAK2, KRAS, NRAS, CBL, PTPN11 y FLT3)*.
- mutaciones en factores de transcripción y el ensamble del nucleosoma (RUNX1, SETBP1).
- mutaciones en factores que reparan el daño del ADN *(TP53* y *PHF6)*.

Los pacientes con LMMC no presentan asociación específica con ninguna mutación somática o de línea germinal. La inactivación del *GATA2* conduce a haploinsuficiencia y síndrome de deficiencia de *GATA2*, que puede encontrarse en pacientes jóvenes con LMMC que desarrollan transformación leucémica. Ésta generalmente se asocia a otras lesiones genéticas adicionales como a la mutación del *ASXL1* y la monosomía del cromosoma 7, al igual que la pérdida de función heterocigota por mutación del *RUNX1* y *ETV6* entre otras[9,17].

Dentro de las alteraciones epigenéticas, la mutación del *TET2* se observa en el 40 a 60% de los casos, siendo la mutación somática más común en LMMC. Estas mutaciones son en un 75% mutaciones sin sentido o truncadas que cambian el marco de lectura y conducen a alteraciones de la metilación[18]. Además de la mutación del *TET2*, las mutaciones de los genes *SRSF2* y *ASXL1* suelen ser muy frecuentes[18]. Estas mutaciones son de implicancia pronóstica y en algunos casos predicen respuesta a hipometilantes, como es el caso de la asociación entre *TET2* y *ASXL1*, la cual es de mal pronóstico[19,20].

La mutación del *ASXL1* está presente en 30-50 % de los casos de LMMC. Constituye parte de múltiples sistemas pronósticos[21, 22].

La mutación gen *EZHE* se encuentra en el 4 -13% de los pacientes y se asocia a una pérdida de su función, confiere mal pronóstico y puede asociarse a *ASXL1*.

La mutación *DNMT3A* se encuentra frecuentemente asociada al CHIP (hematopoyesis clonal de potencial incierto), puede verse en alrededor del 5% en pacientes con LMMC, constituyendo un factor pronóstico negativo, tanto para la sobrevida global como la sobrevida libre de evento[23].

De las mutaciones que afectan la maquinaria del splicing *(SRSF2, SF3B1, U2AF1, PRPF8 y ZRSR2)*, la mutación del *SRSF2* es la más común y puede encontrarse en el 50%. Se asocia a edad avanzada, anemia severa y cariotipo diploide[24].

Dentro de las mutaciones que afectan a la activación y ensamble del nucleosoma, la mutación de *SETBP1* se encuentra presente en aproximadamente el 15% de los casos y está asociado a mal pronóstico, constituyendo parte de CPSS-MOL[21].

Las mutaciones que incluyen las vías de señalización afectan a la vía del RAS. Comprenden el 30% y se asocian a formas proliferativas y transformación a leucemia aguda (Tabla 2)[21, 25].

Tabla 2. Frecuencia de genes involucrados en el desarrollo de LMMC[8]

Control epigenético	Genes	Frecuencia
Modificadores de histonas	*ASXL1*	40%
	EZH2	5%
Metilación del ADN	*TET2*	60%
	DNMT3A	5%
Efecto dual	*IDH1*	1%
	IDH2	5-10%
Vías de señalización	*JAK2V617F*	5-10%
	CBL	15%
	NRAS	15%
	KRAS	10%
	PTPN11	5%
	FLT3	<5%
Pre-mRNA empalme	*SRSF2*	50%
	SF3B1	5-10%
	U2AF1	5-10%
	ZRZR2	5%
Transcripción y ensamble del nucleosoma	*RUNX1*	15%
	SETBP1	15%
Reparación daño del DNA	*TP53*	1%
	PHF6	5%

Fisiopatología

Una de las características principales de las células de la LMMC es su inestabilidad genómica y la aparición temprana de la mutación del *TET2* en las células $CD34^+$/ $CD38^-$/($CD90^+$), lo que confiere un aumento de la granulomonocitopoyesis que ocasiona una pronunciada monocitosis. Esto se correlaciona con la ausencia de monocitosis marcada cuando la aparición de la mutación del *TET2* es más tardía. La razón por la cual el *TET2* mutado produce amplificación del clon de LMMC se desconoce. Se han propuesto diversas teorías que involucran a señales del microambiente, a efectos mutacionales epistáticos, a fenómenos asociados al envejecimiento normal de la célula madre hemopoyética, o bien a procesos de naturaleza estocástica[9,26,27].

Por otro lado, la LMMC presenta asociación con mutaciones adquiridas por el envejecimiento celular (ARCH) y hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) cuando la frecuencia alélica (VAF) es de al menos el 2% de los genes mutados. Dentro de estos se encuentran: *DNMT3A, TET2, SRF2* y el *ASXL1*. El 71% de los pacientes con LMMC presentan 2 o más mutaciones somáticas relacionadas a CHIP[26].

La expansión gradual del clon CHIP pre-LMMC dentro del compartimiento de las células madre hemopoyéticas permite sumar mutaciones estocásticas e incrementar la capacidad de aumentar el clon (Figura 1).

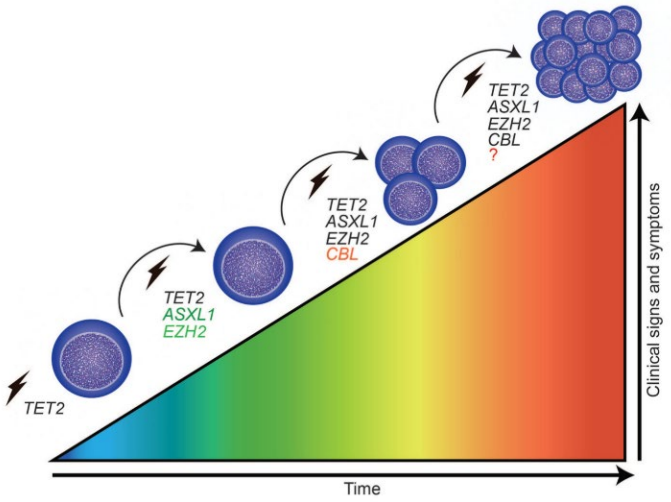
También estás involucrados en este proceso, factores propios del huésped: enfermedades sistémicas inflamatorias asociadas a co-morbilidades o hábitos como el tabaquismo, que pueden contribuir a la selección de ciertos clones que desarrollan mutaciones secundarias al estrés proliferativo.

Subsecuentemente, la adquisición de mutaciones que involucran vías de señalización (Ej. *MAPK*) conducen a la proliferación y transformación a leucemia aguda.

Situaciones especiales

Dentro de las nuevas entidades propuestas que incluyen la presencia de monocitosis y se asocian a LMMC se encuentran: la monocitosis de significado incierto, la LMMC oligoclonal, la LMMC secundaria al tratamiento, la LMMC con mastocitosis, la LMMC con marcadores geneticos para neoplasias mieloproliferativas y la neoplasia de células plasmocitoides dendríticas con LMMC[28].

Figura 1. Evolución clonal de CHIP a LMMC. Desarrollo de mutaciones a lo largo de la enfermedad desde eventos tempranos que otorgan las características clínico -morfológicas hasta la transformación a leucemia mieloide aguda.



	CHIP	LMMC MD	LMMC MP	LMAs
Citopenia	-	+	++	+++
Monocitosis	-	+	++	++
Displasia MO	-	+	+	+
Leucocitosis	-	-	+	++
% blastos	-	+/-	+/++	+++

La monocitosis de significado incierto se caracteriza por presencia de monocitosis absoluta con falta de características típicas de LMMC, ausencia de displasia medular y falta de mutaciones específicas asociadas a LMMC. Dichos pacientes tienen características inmunofenotípicas de LMMC: expresión aberrante CD56, incremento de CD64 y reducción de CD14. Debido a que pueden progresar a LMMC es necesario buscar e identificar factores de riesgo y el desarrollo de displasia franca[29].

La LMMC oligomonocítica se define por presencia de displasia y monocitos ≥10% o presencia de un recuento de monocitos absolutos de 0.5 a <1 x 10^9/L y displasia al menos en algún linaje. Se observa en individuos jóvenes, con bajo recuento de blancos y anemia marcada. Dentro de las mutaciones asociadas se encuentran: *ASXL1, TET2* y *SRSF2* con ausencia de mutaciones de la vía del RAS, lo que hace suponer que las primeras constituyen mutaciones drives que marcarían una fase de LMMC displásica temprana que, al sumársele las mutaciones de RAS, desarrollarían toda las características de la enfermedad[30].

Las LMMC secundarias a tratamientos constituyen el 10% aproximadamente de los pacientes, son enfermedades agresivas con una sobrevida acortada, que ocurren luego de 6-8 años después de la exposición al tratamiento radio o quimioterápico. Dentro de las patologías más frecuentes se encuentran los linfomas no Hodgkin, el cáncer de mama, el cáncer de próstata y el cáncer de colon, ya que el tratamiento de estas neoplasias requiere agentes alquilantes y el uso de inhibidores de topoisomerasa II. Se caracteriza por presentar niveles altos de LDH, alteraciones citogenéticas complejas, anomalías del cromosoma 7 y cariotipo monosomal, comparado con la LMMC *de novo*. La mayoría corresponde a enfermedades de alto riesgo y son de pronóstico pobre[31].

La LMMC es la neoplasia más frecuente que aparece en el contexto de la mastocitosis. La LMMC-MS se asocia a la mutación de KIT^{D816V} y mutaciones de la vía del RAS, además de las mutaciones propias de la LMMC. Generalmente no presentan evolución a leucemia, pero la sobrevida es más corta en los pacientes con LMMC-MS que con LMMC sola, el tratamiento está dado por la patología sintomática[32,33].

La LMMC con expresión de moléculas drivers para síndromes mieloproliferativos, es aquélla que

cumple todos los criterios de la OMS 2016 para LMMC y, además, presenta el re-arreglo para algunos de los siguientes: *PCM1-JAK2, PDGFRA, PDGFRB* y *FGFR1*. Se asocia a eosinofilia y la importancia del reconocimiento de esta entidad radica en la posibilidad de realizar tratamiento dirigido según la mutación encontrada con ruxolitinib o ponatinib.

Por último se encuentran las neoplasias de células plasmablásticas dendríticas, que presentan un perfil mutacional que involucra a *TET2, ASXL1* y *NRAS* similar a la LMMC, por lo cual algunos autores postulan que podría tener un origen común.

Estratificación pronóstica

Existen diversos sistemas de clasificación de riesgo que se han desarrollado a lo largo del tiempo, desde las clasificaciones morfológicas de la FAB, hasta los nuevos índices que incorporan diversas mutaciones (Tabla 3 y 4)[22,34-36].

Para algunos autores, los añosos, aquéllos que presentan recuento elevado de glóbulos blancos y bajo nivel de plaquetas, con mutación *ASXL1* constituyen factores de mal pronóstico, al igual que aquéllos que presentan mutación del *RUNX1, NRAS* y *SETBP1*[37].

Tratamiento

Múltiples trabajos establecen que la única estrategia curativa en la LMMC es el trasplante de médula ósea. Sin embargo, muy pocos pacientes acceden al mismo, ya sea por su edad avanzada o la presencia de enfermedades concomitantes.

En su mayoría los tratamientos instaurados dependen de la categoría de riesgo y de las características de la enfermedad. Así en la LMMC-MD de bajo riesgo, donde se evidencian citopenias, la principal estrategia terapéutica son los agentes estimulantes (ESA), en las LMMC-MP el tratamiento citorreductivo (hidroxiurea) y en las LMMC de alto riesgo los hipometilantes[14,37].

El 20-30% de los pacientes presentan fenómenos inflamatorios o procesos autoinmunes, que pueden ser tratados con tratamiento inmunosupresor, como ser

Tabla 3. Descripción de sistemas pronósticos

Score Pronóstico	Año	N	Validación Externa	Variables incluidas	Media de sobrevida en meses			
					BR	RI-1	RI-2	RA
MDAPS	2002	213	No	Hb <12 g/dl. Células inmaduras circulantes Recuento absoluto de linfocitos >2.5 x10⁹ Blastos en MO >10%	24	15	8	5
G-MDAPS	2008	306	Si, en 153 pacientes	Edad ≥ 65 años PS ≥2 Trombocitopenia Anemia Aumento de blastos en MO Leucocitosis (>20 x10⁹/Lt) Anormalidades del Cromosoma 7 y cariotipo complejo Antecedentes de transfusión de GR	54	25	14	6
Modelo Pronóstico Mayo	2013	226	Si, en 268 pacientes	Recuento absoluto de monocitos >10 x 10⁹/Lt Blastos en SP Hb <10 g/dl PQT <100 x 10⁹/Lt	32	18.5	-	10
GFM	2013	312	Si, en 165 pacientes	Edad > 65 años Recuento de GB >15 x 10⁹/Lt Anemia PQT <100 x 10⁹/Lt Mutación de ASXL1	NA	38.5	-	14.4
CPSS	2013	578	Si, en 274 pacientes	Subtipo FAB Subtipo OMS Score CTG específico para LMMC Dependencia transfusional de GR	72	31	13	5
MMM	2014	466	No	Monocitos en SP >10 x10⁹/Lt Blastos en SP Hb <10 g/dl PQT <100 x10⁹/Lt Mutaciones de ASXL1	97	59	31	16

Tabla 4. Descripción de sistemas pronósticos con agregado de mutaciones.

MMM[34]			**GMF**[20]			**CPSS-mol**[21]			
Factores de riesgo			Factores de riesgo			Factores de riesgo			
Pq<100 x 10^9 (1,5 ptos) Hb<10 gr/dl (2 ptos) ASXL1 (1,5 ptos) Cél inmaduras (2 ptos) AMC>10 X 10^9//L (2 ptos)			Plaquetas <100 x 10^9 (2 ptos) Hb <10 gr/dl en mujeres <11 gr/dl en hombres (2 ptos) ASXL1 (2 ptos) Bcos >15 x 10^9//L (3 ptos) Edad >65 años (2 ptos)			Subtipo OMS: LMMC-1 (0 ptos)/LMMC-2 (2 ptos) FAB: LMMC-SM (0 ptos) /LMMC-MP (1ptos) Dependencia transfusional: NO (0 ptos) / SI (1 pto) Riesgo CTG: BAJO (0 ptos) Int 1 (1pto) Int 2 (2 ptos) ALTO (≥3 ptos)			
						Moleculares	Cariotipos		
						Ausencia mutaciones (0 ptos)	Normal (0 ptos)		
						ASXL1 (1 pto)	Otros (1 pto)		
						NRAS (1 pto)	+8/cariotipo monosomal, cariotipo complejo (2 ptos)		
							Sobrevida		
Riesgo	Pts	SV(m)	Riesgo	Pts	SV(m)	Riesgo	Pte	SV(m)	LMA
Bajo	0	97	Bajo	0-4	65	Bajo	0	NA	0%
Int1	≥2	59	Int	5-7	28	Int-1	1	64	8%
Int2	2.5-4.5	31				Int-2	2-3	37	24%
Alto	≥5	16	Alto	8-12	17	Alto	≥4	18	52%

el curso corto de corticoides, que presenta una tasa de respuesta del 75 a 80%, pero con un alto porcentaje de recaída, por lo cual es necesario el uso de tratamiento hipometilante[11,37]. En el caso de la trombocitopenia inmune el grupo francés publicó el uso del eltrombopag en un estudio prospectivo fase II en pacientes con LMMC-0 de bajo riesgo con plaquetas <de 50 x 10^9 /L con una tasa de respuesta de 67%. (Rabian et al, Poster 3113, ASH 2020).

Dentro de las nuevas estrategias en estudio se encuentran: luspatercept y sotatercept para pacientes con anemia marcada, la guadecitabina, la combinación de hipometilantes con pevonedistat, las combinaciones de hipometilantes e inhibidores de histonas de desacetilasas (vorinostat o panobinostat) y los inhibidores de los puntos de chequeo[38].

Otros fármacos en vías de investigación son los inhibidores de la vía del RAS, como el tipifarnib o los inhibidores del MEK como el trametinib, ya que estos pacientes tienen asociadas en algunos casos mutaciones de dicha vía.

La inmunoterapia también está siendo investigada, los anticuerpos anti CD123, la proteína de fusión tagraxofusp y anticuerpo anti-GM-CSF lenzilumab. Las dianas moleculares como los inhibidores de JAK2, FLT3 y IDH2 pueden ser útiles para pacientes seleccionados solos o en combinación, siempre en el contexto de estudios de investigación[9].

Conflictos de interés: La autora declara haber recibido honorarios por filmación de una cápsula de High Ligth del EHA 2021 de Sandos Novartis y por consultoría en el tratamiento de la LMA PHI+ por Pinfarma. Recibe honorarios educativos por ser vicedirectora de la Carrera de Especialista de Hematología por parte de la SAH.

Bibliografía

1. Linman JW. Myelomonocytic leukemia and its preleukemic phase. J Chronic Dis. 1970;22, 713-716.
2. Arber A, Orazi A, Hasserjian R y col. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127, 2391-2406.
3. Bennett J, Catovsky D, Daniel T y col. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 1982;51, 189-199.
4. Vardiman J, Thiele J, Arber D y col. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. Blood. 2009;114, 937-951.
5. González J, Perusini A, Basquiera A y col. Prognostic assessment for chronic myelomonocytic leukemia in the context of the World Health Organization 2016 proposal: a multicenter study of 280 patients. Ann Hematol. 2021;100, 1439-1449.
6. Elmariah H y DeZern A. Chronic Myelomonocytic Leukemia: 2018 Update to Prognosis and Treatment. Curr Hematol Malig Rep. 2019;14,

154-163.

7. Patnaik M, Tefferi A. Chronic Myelomonocytic Leukemia: Focus on Clinical Practice. Mayo Clin Proc. 2016;91, 259-272.
8. Patnaik M, Tefferi A. Chronic Myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2020;95, 97-115.
9. Patel A, Deininger M. Genetic complexity of chronic myelomonocytic leukemia. Leuk. Lymphoma. 2021;62, 1031-1045.
10. Patnaik M, Wassie E, Padron E y col. Chronic myelomonocytic leukemia in younger patients: Molecular and cytogenetic predictors of survival and treatment outcome. Blood Cancer J. 2015;5, e270.
11. Zahid M, Lasho T, Finke C.y col. Spectrum of autoimmune diseases and systemic inflammatory syndromes in patients with chronic myelomonocytic leukemia. Leu. Lymphoma. 2017;58, 1488-1493.
12. Grignano E, Jachiet V, Fenaux P y col. Autoimmune and inflammatory diseases associated with chronic myelomonocytic leukemia: A series of 26 cases and literature review. Leuk Res. 2016;47, 136-141.
13. Selimoglu-Buet D, Wagner-Ballon O, Saada V y col. Characteristic repartition of monocyte subsets as a diagnostic signature of chronic myelomonocytic leukemia. Blood. 2015;125, 3618-3626.
14. Patnaik M, Wassie E, Padron E y col. Chronic Myelomonocytic Leukemia: Focus on Clinical Practice. Mayo Clin Proc. 2016 91, 259-272).
15. Tarfi S, Bouchra B, Freynet N y col. Disappearance of slan-positive non-classical monocytes for diagnosis of chronic myelomonocytic leukemia with an associated inflammatory state. Haematologica. 2019 Aug 14:haematol.2019.219782. doi: 10.3324/haematol.2019.219782.
16. Such E, Germing U, Malcovati E, y col. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. Haematologica. 2011;96, 375-383.
17. Kuo M, Liang D, Huang C y col. RUNX1 mutations are frequent in chronic myelomonocytic leukemia and mutations at the C-terminal region might predict acute myeloid leukemia transformation. Leukemia. 2009;23, 1426-1431.
18. Meggendorfer M, Roller A, Haferlach T y col. SRSF2 mutations in 275 cases with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). Blood. 2012;120, 3080-3088.
19. Patnaik M, Lasho T, Vijayvargiya P y col. Prognostic interaction between ASXL1 and TET2 mutations in chronic myelomonocytic leukemia. Blood Cancer J. 2016;6, e385-5.
20. Itzykson R, Kosmider O, Renneville A y col. Prognostic score including gene mutations in chronic Myelomonocytic Leukemia. J Clin Oncol. 2013;31, 2428-2436.
21. Elena C, Gall A, Such E y col. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. Blood. 2016;128, 1408-1417.
22. Patnaik M, Padron E, LaBorde R y col. Mayo prognostic model for WHO-defined chronic myelomonocytic leukemia: ASXL1 and spliceosome component mutations and outcomes. Leukemia. 2013;27, 1504-1510.
23. Patnaik M, Barraco D, Lasho T y col. DNMT3A mutations are associated with inferior overall and leukemia-free survival in chronic myelomonocytic leukemia. Am J Hematol. 2017;92, 56-61.
24. Patnaik M, Lasho T, Finke C y col. Spliceosome mutations involving SRSF2, SF3B1, and U2AF35 in chronic myelomonocytic leukemia: Prevalence, clinical correlates, and prognostic relevance. Am J Hematol. 2013;88, 201-206.
25. Ricci C, Fermo E, Corti S y col. RAS mutations contribute to evolution of chronic myelomonocytic leukemia to the proliferative variant. Clin Cancer Res. 2010;16, 2246-2256.
26. Carr R, Patnaik M. Genetic and epigenetic factors interacting with clonal hematopoiesis resulting in chronic myelomonocytic leukemia. Curr Opin Hematol. 2020). 27, 2-10
27. Mason C, Khorashad J,Tantravahi S y col. Age-related mutations and chronic myelomonocytic leukemia. Leukemia. 2016;30, 906-913.
28. Valent P, Orazi A, Savona M y col. Proposed diagnostic criteria for classical CMML, CMML variants and pre-CMML conditions. Haematologica. 2019 Oct;104(10):1935-1949.
29. Cazzola M. Clonal monocytosis of clinical significance. Blood. 2019;133, 1271-1272.
30. Geyer J, Tam W, Liu Y y col. Oligomonocytic chronic myelomonocytic leukemia (chronic myelomonocytic leukemia without absolute monocytosis;displays a similar clinicopathologic and mutational profile to classical chronic myelomonocytic leukemia. Mod Pathol. 2017;30, 1213-1222.
31. Patnaik M, Vallapureddy R, Yalniz F y col. Therapy related-chronic myelomonocytic leukemia (CMML): Molecular, cytogenetic, and clinical distinctions from de novo CMML. Am J Hematol. 2018;93, 65-73.
32. Steensma DP. How I use molecular genetic tests to evaluate patients who have or may have myelodysplastic syndromes. Blood. 2018;132, 1657-1663.
33. Patnaik M, Vallapureddy T, Lasho T y col. A comparison of clinical and molecular characteristics of patients with systemic mastocytosis with chronic myelomonocytic leukemia to CMML alone. Leukemia. 2018;32, 1850-1856.
34. Wassie E, Itzykson R, Lasho T y col. Molecular and prognostic correlates of cytogenetic abnormalities in chronic myelomonocytic leukemia: A Mayo Clinic-French Consortium Study. Am J Hematol. 2014;89, 1111-1115.
35. Onida F, Kantarjian H, Smith T. Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of 213 patients. Blood. 2002 Feb 1;99(3):840-9. doi: 10.1182/blood.v99.3.840.
36. Such E, Germing U, Malcovat, L Hrodek O. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. Blood. 2013;121, 3005-3015.
37. Solary E, Itzykson R. How I treat chronic myelomonocytic leukemia. Blood. 2017;130, 126-133.
38. Mora E, Sanz G. Current management of patients with chronic myelomonocytic leukemia. Curr Opin Oncol. 2018;30, 409-417.

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.

Nuevas estrategias en los SMD de bajo riesgo y una introducción al inflamasoma

New strategies in low-risk MDS and an introduction to inflammasome

Iastrebner, Marcelo

Sanatorio Sagrado Corazón

miastrebner@gmail.com

MIELODISPLASIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 358-366
Octubre 2021

Palabras claves: SMD-bajo riesgo, inflamasoma, nuevos tratamientos.

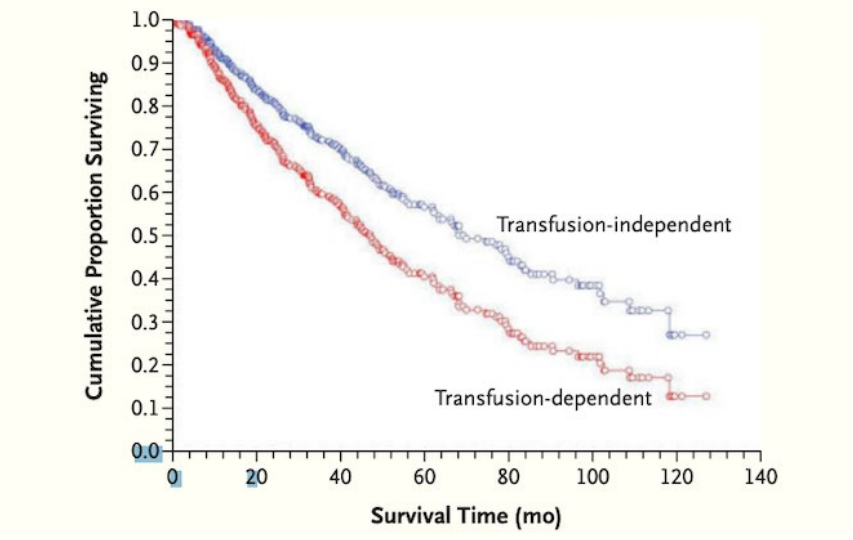
Keywords: low-risk MDS, inflammasome, new treatments.

I. Anemia y sus diferentes abordajes

Los SMD son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales caracterizados por citopenia periférica, celularidad medular rica y riesgo de transformación leucémica. Un paciente con SMD de bajo riesgo (SMD-BR) es aquél que tiene una expectativa de vida superior a 30 meses. La anemia suele ser la manifestación clínica más frecuente al diagnóstico, ocurre en el 90% de los casos y su severidad, junto con la dependencia transfusional, tiene un impacto significativo en la supervivencia (Figura 1)[1].

Los índices IPSS-R y WPSS consideran a los niveles

Figura 1. Transfusión-dependencia y sobrevida



de hemoglobina <10 g/dL y la dependencia transfusional respectivamente como variables pronósticas significativas[2,3].

Las prioridades en el tratamiento de los SMD-BR son: mejoría de la citopenia, reducción de las transfusiones, manejo de la sobrecarga de hierro, calidad de vida y, de ser posible, retraso de la progresión a leucemia, mejoría de la sobrevida y curación[4].

Los agentes eritropoyéticos (AEs) representan la primer línea de tratamiento de la anemia en SMD-BR. Si el paciente fuese portador de deleción 5q, una opción sería iniciar la terapia con lenalidomida. Recientes publicaciones describen sinergia entre este inmunomodulador y los AEs[5].

Las respuestas a los AEs en primera línea ocurren entre el 20-40% de los casos y la duración de las respuestas suelen ser de 18 a 24 meses. Los AEs son más efectivos cuando los niveles de eritropoyetina basales son bajos (<500 mU/ml) y las necesidades transfusionales reducidas (< 2U/mes)[6].

El 76% de los pacientes vuelven a ser transfusión-dependientes y las opciones terapéuticas en estos casos son muy limitadas:

a. hipometilantes: azacitidina (AZA) o decitabina (DEC)
b. lenalidomida
c. inmunosupresión (ciclosporina y/o timoglobulina)
d. luspatercept
e. trasplante alogénico
f. ensayo clínico.

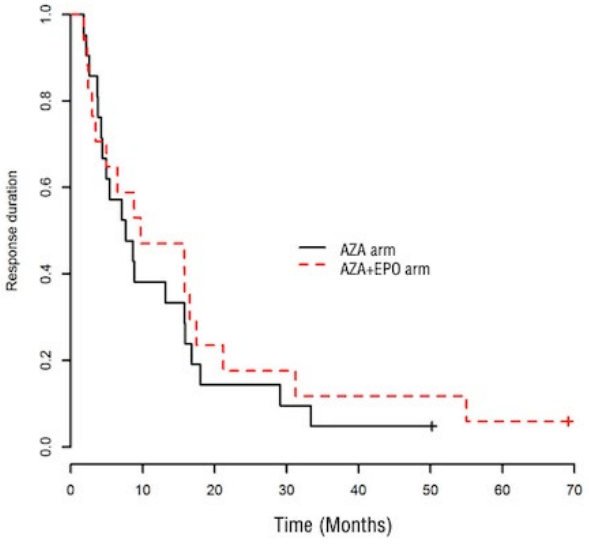
a. Hipometilantes

Utilizando dosis reducidas de 5 días de AZA con eritropoyetina se obtuvo 20 a 25% de mejoría hematológica eritroide (MH-E) y 15% de independencia transfusional (IT). Después de 6 ciclos, la tasa de respuesta global (TRG), la de mejoría hematológica (MH) y la de IT no resultaron en diferencias significativas entre las ramas AZA+eritropoyetina (Epo) vs AZA. En este mismo estudio, la respuesta eritroide en aquellos pacientes portadores de SF3B1 mutado-fueron superiores (49 vs 22%, p=0,02) (Figura 2)[7].

Otro ensayo, con dosis reducidas de DEC vs AZA (3 días cada rama), las tasas de respuestas globales (TRG), de independencia transfusional (IT) y de sobrevida global (SG) favorecieron a DEC vs. AZA: 70 vs 49%, 32 vs 16% y 20 vs 13 meses, respectivamente. Este trabajo tuvo varios sesgos como por ejemplo: la AZA por 3 días pareció ser insuficiente y se sugirió 5 días para ser comparativa con DEC. Además, los pacientes en este protocolo no habían recibido AEs previamente[8]. Actualmente hay en estudio un protocolo corrigiendo estas observaciones (NCT01720225).

b. Lenalidomida: es un agente inmunomodulador activo en pacientes con síndrome 5q- como lo demostraron los estudios MDS 002/003 (10 mg/d x 28 en 102 pacientes) y (10 mg/d x 21 en 46 pacientes)

Figura 2. Eritropoyetina + azacitidina



Thepot et al Haematologica 2017

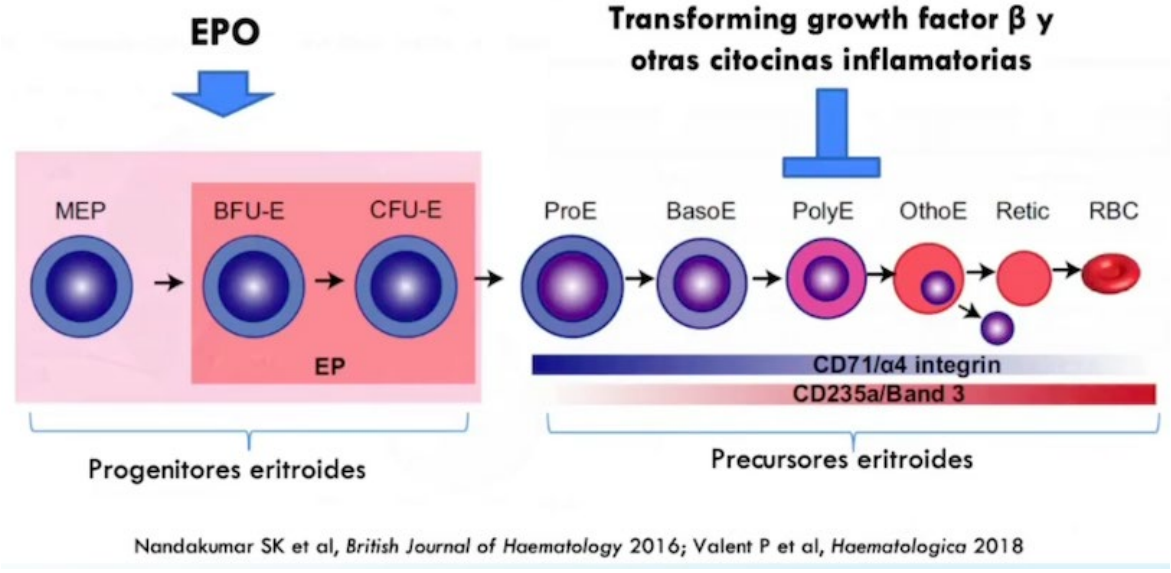
respectivamente. La independencia transfusional alcanzada en el MDS 002 fue 70% y el 67% de los pacientes estaban libres de tratamiento a los 6 meses. La independencia transfusional alcanzó una mediana de 4,6 meses[9]. Con respecto a los paciente sin síndrome 5q- refractarios a AEs, la dosis de 10 mg/d x 28 vs placebo demostró ser suficientemente activa para alcanzar la IT (>8 semanas) en el 26,9% con una duración de la misma de 32,9 semanas. El 90% de los respondedores lo hicieron antes de los primeros 4 ciclos y la mediana de duración de la respuesta fue de 30,9 semanas[10].

c. Inmunosupresores. Numerosos estudios con escasos número de sujetos han sido reunidos en un meta-análisis reciente. Fueron evaluados 367 pacientes con SMD que recibieron inmunosupresores. Acorde con la clasificación IWG-2006 la TRG fue 48.8%, MH: 32%, enfermedad estable (EE): 39%, remisión completa (RC): 11%, remisión parcial (RP) 6% y progresión de enfermedad (PE) (12%). En este trabajo se excluyeron los pacientes que recibieron corticoides solos y se analizaron los que recibieron timoglobulina (ATG) con o sin ciclosporina y/o corticoides. La mayoría utilizó ATG de conejo (62%). Las características de los pacientes más respondedores fueron ser jóvenes, de muy bajo riesgo, con menos de 5% de blastos, médulas hipocelulares, pocas transfusiones y diagnóstico relativamente reciente[11].

d. Luspatercept. La eritropoyetina estimula a las células progenitoras eritroides más inmaduras (MEP, BFU-E, CFU-E), mientras que citocinas inflamatorias como el TGFb y otras, actúan de manera inhibitoria de precursores eritroides maduros (proeritroblastos, eritroblastos basófilos, policromatófilos, ortocromáticos, reticulocitos y eritrocitos maduros) (Figura 3)[12,13].

La eritropoyesis ineficaz en los SMD se caracteriza por señales aberrantes de la vía SMAD2/3 que dan lugar a una alteración en la maduración eritroide. Los ligandos de la superfamilia TGFb actúan normalmente con su receptor activando la vía SMAD2/3 y fosforilando a las mismas, formándose como consecuencia, complejos SMAD2/3 heterodímeros activados. Estos complejos llegan al núcleo y cumplen con la función de modular genes comprometidos en la maduración eritropoyética tardía. En SMD las señales mediadas por SMAD2/3 se encuentran sobre-expresadas, que explican la inhibición eritropoyética[14]. Se han desarrollado fármacos inhibidores de la vía TGFb que son anticuerpos competidores de receptores de los ligandos de estos factores. Su utilización evita la activación de la vía SMAD2/3 y, en consecuencia, la inhibición de la eritropoyesis madura[15]. En estos pacientes, son frecuente los hallazgos de genes mutados como por ejemplo *SF3B1*, *TET2*, presencia de haploinsuficiencia de RPs14 y miR146, o fenómenos de envejecimiento del microambiente medular. El luspatercept es un anticuerpo recombi-

Figura 3. Eritropoyesis



nante IgG1 que contiene en un extremo la porción extracelular del receptor ActRIIB, neutraliza la acción de los ligandos del TGF-β y de esta manera impide la activación de señales aberrantes SMAD2/3[16]. El estudio fase 2 PACE incluyó pacientes con SMD-BR e INT por IPSS recaídos o refractarios a los AEs, los resultados alcanzados mostraron que la probabilidad de responder era mayor en el grupo de pacientes con sideroblastos en anillo (SA) y sobre todo en aquéllos que tenían SF3B1 mutado. La mejoría hematológica eritroide e independencia transfusional en portadores de SA vs sin SA fueron de 69 vs 43% y de 42 vs 29%, respectivamente[16]. El estudio MEDIALIST, fase 3, reclutó pacientes >18 años con SMD-SA, sin deleción 5q-, IPSS-R de riesgo muy bueno, bueno e intermedio, <5% de blastos, refractarios o de baja probabilidad de responder a los AEs (Epo basal >200 U/L, >2 unidades de glóbulos rojos en un lapso de 8 semanas dentro de los 2 meses previos a la randomización) y sin tratamiento previo con modificadores biológicos. La dosis de luspatercept utilizada fue 1.0 mg/kg (sc) cada 21 días. El objetivo principal de este estudio fue la IT durante 8 semanas y sostenido en un período de 24 semanas. Este objetivo se cumplió completamente (luspatercept vs placebo, 38 vs 13%). Esto permitió la aprobación de FDA y EMA[17]. Se encuentra abierto el protocolo Commands fase 3, randomizado, comparando eficacia y seguridad del luspatercept vs eritropoyetina alfa en pacientes anémicos con IPSS-R de bajo riesgo, con o sin SA, vírgenes de AEs y con requerimientos transfusionales[18].

e. Trasplante alogénico. El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico es la única alternativa terapéutica curativa, la presencia de comorbilidades hace que sólo una minoría de pacientes alcancen esta estrategia. Los sujetos de bajo riesgo no son candidatos a trasplante en primera línea, el retraso del mismo se asocia con un aumento de la supervivencia. Pero existe cierta controversia en la literatura con los pacientes de riesgo intermedio. Es importante reconocer tempranamente la progresión a formas agresivas de la enfermedad de manera de trasplantarlo antes que se transforme en LMA. El empeoramiento significativo de la citopenia, la aparición de nuevas anomalías citogenéticas y el incremento del porcentaje de blastos deben ser considerados indicadores de progresión, y en esos casos el paciente debe ser evaluado para trasplante sin demora[19].

f. Ensayos clínicos (Tabla 1):

• **Roxadustat.** Es un inhibidor oral de la hidrolasa del factor inducible de hipoxia (HIF-PH), estimula la eritropoyesis y regula el metabolismo del hierro, aumenta la hemoglobina simulando la respuesta natural del cuerpo a la hipoxia. Se han ensayado numerosos estudios en insuficiencia renal logrando su aprobación en China y Japón. En SMD hay un ensayo abierto fase 2/3 cuyo objetivo primario es la IT >8 semanas durante las primeras 28 semanas y seguimiento hasta la semana 52. Los resultados preliminares muestran TRG de 38% incluyendo a los sujetos sin SA, cualquier nivel basal de eritropoyetina y baja carga transfusional. Estos resultados alentadores permitieron la apertura del fase 3[20].

• **Imetelstat.** Es un inhibidor potente de la actividad telomerasa, elimina células madres patológicas y progenitores malignas, permitiendo la reconstitución de

Tabla 1. Ensayos clínicos en bajo riesgo

Agentes	Mecanismo de acción	Vía	Pacientes	Ensayos	Respuesta
Roxadustat	Inhibición de factor inducible de hipoxia	Oral	SMD-BR (no 5q-) baja carga transfusional	Fase 3; roxadustat vs placebo	MH-E: 54% IT: 38% >dosis IT: 78%
Imetelstat	Inhibidor de telomerasa	EV	SMD-BR (no 5q-) alta dependencia transfusional Fallo a EPO	Fase 2/3; Estudio IMERGE	MH-E: 68% IT a 8 sem: 42% mielosupresión
CC-486	Hipometilante AZA oral	Oral	SMD-BR e INT-1 Dependencia transfusional Trombocitopenia	Fase 3; CC-486 vs placebo	MH-E: 43% IT: 30.8% MH-P: 24.3%
H3B-8800	Inhibidor del empalmosoma	Oral	SMD-BR con mutaciones en empalmosoma	Fase I	MH: 14%

la hematopoyesis normal. El estudio IMERGE fase 2/3 incluyó pacientes de bajo riesgo e intermedio-1, refractarios a AEs, niveles basales altos de EPO y con requerimiento transfusional de 4 U en 8 semanas por un período de 16 semanas. Luego se extendió también a pacientes que habían recibido lenalidomida e hipometilantes. La IT alcanzada por 8 semanas fue de 42%, por 24 semanas: 32% y al año: 29%. Dado los resultados mencionados, se encuentra en marcha el estudio fase 3[21,22].

• **CC-486.** Azacitidina oral, fue aprobado por la FDA para mantenimiento de LMA post quimioterapia intensa o trasplante. Se la utilizó en pacientes con SMD-BR dependientes de transfusiones y con trombocitopenia. Los resultados fueron: IT a 56 días de 31%, MH-E: 43% y MH-plaquetaria: 24.3%.[23].

II. Trombocitopenia y agonistas trombopoyéticos

La trombocitopenia está presente al diagnóstico en aproximadamente el 50% de los pacientes con SMD. Cifras de plaquetas menores de 100 x 10^9/L tienen peso pronóstico propio en los distintos índices. Es frecuente describir la disregulación de la trombopoyesis (TPO), pérdida de megacariocitos y/o destrucción de plaquetas periféricas[24]. Grandes requerimientos transfusionales de plaquetas suelen asociarse con reacciones transfusionales, aloinmunización e infecciones.

El romiplostim y eltrombopag son agonistas del receptor de TPO, ninguno de los dos ha sido aprobado por la FDA ni EMA pero, son numerosos los ensayos clínicos que han mostrado beneficios[25].

El romiplostim ha sido utilizado en protocolos diseñados de brazo único (NCT00303472) y en otros controlados con placebo (NCT00614523). Las respuestas plaquetarias fueron de 46 a 61% con efectos secundarios relacionados a la terapéutica de hasta 11%[26,27]. Los pacientes que respondieron tuvieron una mediana de duración de la efectividad de 33 semanas[28]. Los parámetros asociados con mayor probabilidad de respuesta al romiplostim incluyeron bajo nivel basal de TPO (<500 pg/mL) y baja carga transfusional[29].

El ensayo clínico EQoL-MDS (NCT02912208) de fase 2 fue simple ciego y aleatorizado, reclutó 90 pacientes con SMD-BR y recuento de plaquetas <30 × 10^9/L. Utilizó eltrombopag en distintas dosis vs placebo. El 47% de los pacientes en la rama activa alcanzó algún tipo de respuesta vs el 3% del grupo placebo (p=0,0017) y estos resultados se correlacionaron con menor incidencia de episodios hemorrágicos. Los eventos adversos de grado 3-4 fueron más frecuentes en los pacientes tratados con eltrombopag que con placebo (p=0,0053). Es importante destacar que la transformación a LMA fue similar en ambos grupos (12% para eltrombopag frente a 16% para placebo; p = 0,81)[30].

III. Inflamasoma y nuevas estrategias

a. NLRP3 *(NOD like receptor protein-3)*
b. ASC *Speck (**A**poptosis-associated **S**peck-like protein containing a **C**ARD [PYCARD])*
c. cGAS-STING
d. Nuevas dianas anti-inflamasoma

a. NLRP3

Los inflamasomas son complejos proteicos localizados en el citosol que actúan como sensores y median el desarrollo de la inflamación[31]. A pesar que existen diferentes inflamasomas, todos ellos están relacionados con el reconocimiento de patrones de secuencias proteicas a través de receptores de patógenos de tipo PPR *(Pathogen Pattern Receptors)*[32]. Estos últimos se subdividen en 4 categorías:

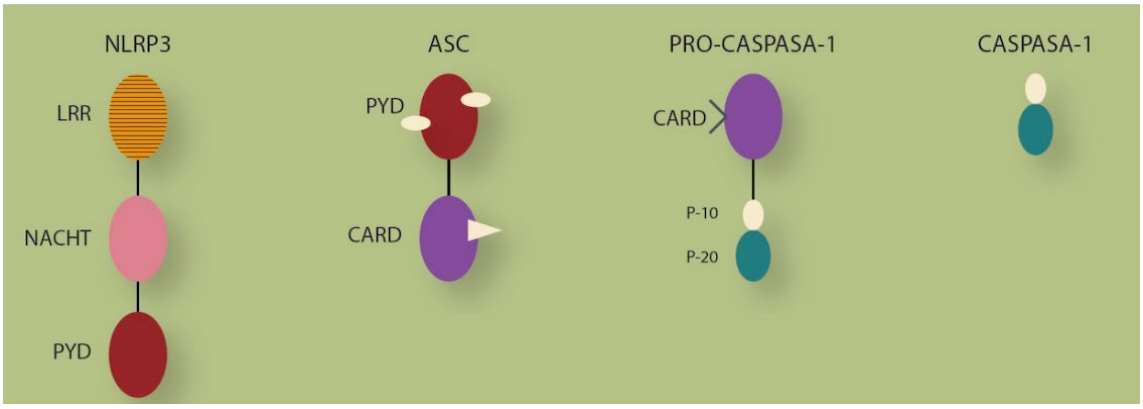
1. Receptores tipo Toll (TLRs)
2. Receptores tipo RIG-I (derivado del inglés *retinoic acid-Inducible gene 1*)
3. Receptores de carbohidratos tipo lectina (CLRs)
4. Receptores tipo NOD (del inglés: *nucleotide-binding oligomerization domain*).

Estos últimos conforman un grupo especial de proteínas intracelulares presentes en el citoplasma que se consideran esenciales para detectar patógenos e iniciar la respuesta inmune innata. A los receptores tipo NOD o también denominados *NOD-like* receptor (NLR) están divididos en 3 subfamilias clasificadas de acuerdo con los dominios de interacción con proteínas que poseen en la región amino terminal:

a) NOD que consiste de 6 miembros diferentes: 5 NOD y 1 CIITA (*Class II transactivator*)
b) IPAF o NLRC
c) NLRP del que se reconocen 14 miembros diferentes (NLRP1 hasta el 14). Esta última subfamilia, la de los NLRP, es la que se relaciona con la formación de inflamasomas, en particular NLRP1, ***NLRP3***, NLRP7 y NLRC4 *(NLR family CARD domain containing 4)* [33]. Los NLRs responden a señales exógenas que pro-

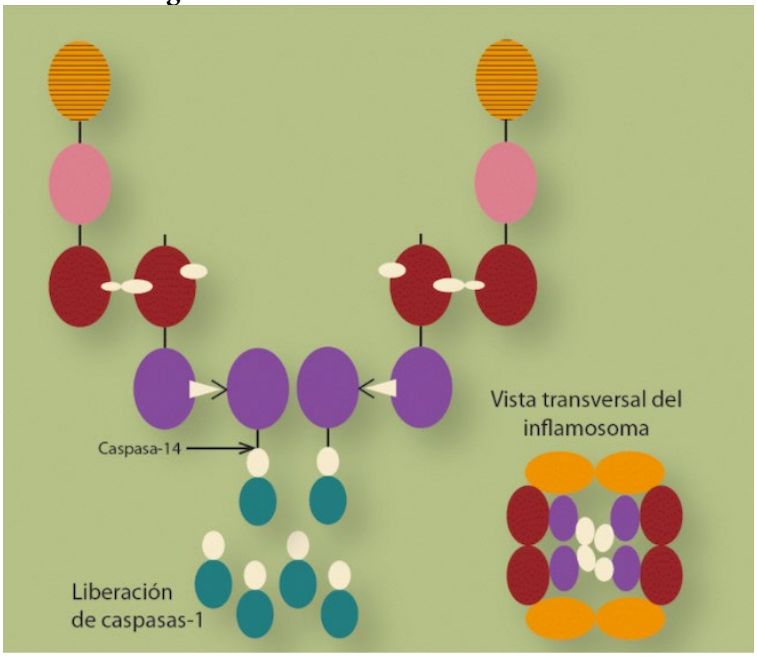
vienen de bacterias, hongos o virus que contengan ***PAMPs*** (pathogen-associated molecular patterns), o a señales endógenas que son moléculas conocidas como ***DAMPs*** (damage-associated molecular patterns), también conocidas como ***alarminas***, las cuales son liberadas por las células dañadas ya sea por ***cáncer***, trauma, necrosis o isquemia (Figuras 4 y 5).
La hematopoyesis ineficaz es una de la características fisiopatogénicas de los SMD y es explicada por la apoptosis que, cuando es inducida por inflamación, se la denomina **"Piropoptosis"**. Este proceso, a su vez, puede ser explicado por la activación del complejo recién descripto denominado inflamasoma o "NLRP3" (uno de los más estudiados). También como fue mencionado, la función del inflamasoma es actuar como sensor (registrando señales de peligro en el citosol).

Figura 4. Inflamasoma



Los inflamasomas activan a la ***caspasa***-1, también conocida como ***enzima convertidora de la interleucina-1***. El inflamasoma más estudiado es el ***NLRP3***, también conocido como **criopirina**, está conformado por la propia proteína NLRP3, la proteína adaptadora ASC (apoptosis-associated speck-like protein) y una procaspasa-1.

Figura 5. Estructura del inflamasomas



La estructura de la proteína NLRP3 contiene 3 dominios, un dominio de pirina N-terminal (**PYD**), en el carboxilo-terminal se encuentra un dominio que posee repeticiones ricas en leucina (dominio **LRR**), y una zona central que se conoce como dominio **NACHT** *(nucleotide binding and oligomerization domain)*, el cual se une a nucleótidos y es el responsable del proceso de **oligomerización** del inflamasoma.

b. ASC *specks*

ASC *specks* es un biomarcador de piropoptosis. Cuando llega un estímulo redox al NLRP3, éste provoca la polimerización de ASC, formando filamentos largos de 1 a 3 u (*specks*) y éstos se liberan al espacio extracelular después de la citolisis. Una vez en el extracelular, tienen acción catalítica activando la caspasa 1 liberando señales de inflamación. *Speck* es resistente a la degradación proteolítica debido a su estructura. Se demostraron altas concentraciones de *Speck* en pacientes con SMD o con mielofibrosis. Se utilizó como metodología de estudio a la microscopía electrónica o la citometría de flujo multiparamétrica (CFM). Las proteínas S100A8/9 son DAMPS, éstas se encuentran elevadas en sangre periférica de pacientes con SMD (estudiadas con técnicas de Elisa). ASC en plasma se correlaciona directamente con el nivel de piroptosis y éste, a su vez, tiene correlación con el mayor número de genes mutados. Por ejemplo, mutaciones en *U2AF1, SF3B1, SRSF2, ASXL1, TET2* (VAF >5%) generan ROS e inducen activación del inflamasoma. Las células hematopoyéticas progenitoras del clon patológico serán las que sufren la piroptosis. La caspasa 1 cliva a la pro-IL1b y ésta activa a la β-catenina, y como consecuencia lleva a la retención de líquido, formación de poros y liberación de contenidos celulares. Las células hematopoyéticas progenitoras en estado de piropoptosis liberan NADPH+[34].

c. cGAS-STING *(Cyclic GMP-AMP synthase - stimulator of interferon genes)*

La proteína cGas es una sintetasa GMP-AMP cíclica encargada de la producción de GTP-ATP. La molécula cGAS se une a STING (estimulante de genes de interferón) y activa la fosforilación de IRF3 *(interferon regulatory factor 3)*, éste se transloca al núcleo e induce la transcripción de genes de interferón alfa / beta y otros genes inflamatorios. La unión cGAS-STING actúa como sensor de ADN citosólico (componente del sistema inmune innato) por ejemplo, éste puede detectar doble cadena de ADN viral y, una vez activado, desencadenar la expresión de genes inflamatorios conduciendo a la célula a la senescencia o bien a la activación de genes de defensa[34]. Como fue mencionado anteriormente, el sistema inmune innato está representado por los TLR *(Toll like receptors - PPR)* que son útiles para la detección de PAMPs. Una vez reconocidos los PAMPs, se liberan señales de transcripción de genes asociados a la inflamación. *"Si el complejo cGAS-STING es inhibido, se reestablecería el mecanismo de diferenciación eritroide"*, por lo tanto, éste sería muy útil en SMD, especialmente en los de bajo riesgo. Además, en SMD existe una *sobre-expresión de S100A9, PDL1 y PD1* que también se convierten en blancos terapéuticos. En pocas palabras, *"si inhibiéramos la piropoptosis, evitaríamos la hematopoyesis ineficaz"*. Un ejemplo, *inhibiendo PP2A (enzima que fosforila NLRP3) estaríamos evitando la formación de ASC*[34-36] (Figura 6).

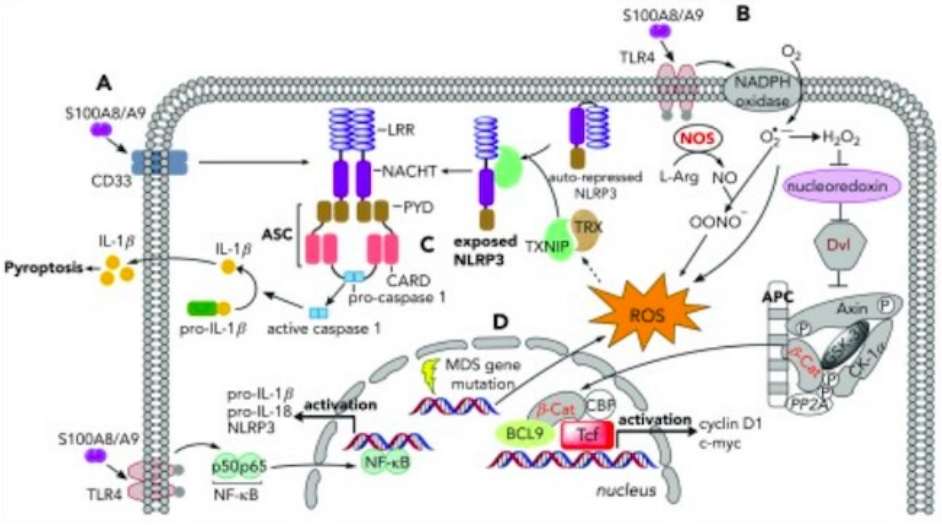
d. Nuevas dianas anti-inflamasoma - Tabla 2
Descripción de la figura 6

Tabla 2. El inflamosoma como blanco terapéutico

Ensayo ID (Status)	Estudio	Blanco	Objetivo principal
NCT02363491 (completado)	fase1/2 OPN-305 SMD-BR 2da línea	TLR2	Dosis, tolerancia, respuesta, citocinas, inmunogenicidad, infección, perfil PK, receptores y calidad de vida
NCT00068276 (Completado)	Fase 2 Vit-D3 en SMD	TLR4	MH, síntomas, fatiga, calidad de vida
NCT03359460 (reclutando)	Fase 1 ibrutinib + lenalidomida en SMD	BTK	MTD, TRG, MH, SLE, TTR
NCT02253941 (no reclutando)	Fase 1 ibrutinib + AZA en SMD-AR	BTK	Toxicidad, SLE, respuesta, HNR, SG, SLP, QOL, biomarcadores
NCT04239157 (no reclutando)	Fase 2 canakinumab + AZA en SMD-BR, INT, LMMC	IL-1b	MH, seguridad, IT, DOR, SLP, SLE, SG
NCT04278768 (reclutando)	Fase 1 CA-4948 en LMA o SMD	IRAK4	MTD, RP2D, PK
NCT01398462 (completado)	Fase 2 CWP23291 en SMD, LMA, MF, LMMC	Wnt/b-catenin	MTD, PK

Nomenclaturas: MTD: dosis máximas toleradas, TRG: tasa de respuesta global, MH: mejoría hematológica, SLE: sobrevida libre de eventos, TTR: Tiempo en rango terapéutico, PK: farmacocinética, IT: independencia transfusional, DOR: duración de la respuesta, SLP: sobrevida libre de progresión, SG: sobrevida global, QOL: calidad de vida and RP2D: máxima dosis tolerada (MTD).

Figura 6. Inflamasoma[36]



Abreviaciones: β-Cat, β-Catenin; BCL, B-cell lymphoma; CARD, caspase activation and recruitment domain; CBP, CREB-binding protein; L-Arg, L-arginine; LRR, leucine-rich repeat; NOS, nitric oxide synthase; P, phosphate; PYD, pyrin domain.

A. La formación del inflamasoma mediada por S100A8/A9 y la piropoptosis definen el fenotipo de SMD. S100A8/A9 (heterodímero) se une al CD33 y TLR4 resultando en un ensamble con el NLRP3 (inflamasoma). Dicha unión del heterodímero con el inflamasoma, resulta en la transcripción mediada por NF-kB y subsecuente producción de citocinas proinflamatorias como por ejemplo pro-IL-1b y pro-IL-18 junto con otros componentes inflamatorios.

B. S100A8/A9 promueve la activación de la oxidasa de NADPH (NOX), que resulta en un proceso dual: a) la generación de ROS por proteínas NOX, con aumento de *thioredoxin interactin protein* (TXNIP), disociación de TRX y, consecuente, uniéndose al NLRP3 y ensamblándose con el inflamosoma. b) El ROS derivado de NOX resulta en la oxidación de nucleoredoxina (NRX), conduciendo a la disociación del Dvl (*Dishevelled*). Una vez disociado, Dvl suprime el complejo de destrucción de la β-catenina (glucógeno sintetasa kinasa 3). Esto permite que la β-catenina entre al núcleo e induzca la transcripción de genes que controlan el factor de células T (TCF), incluyendo ciclina D1 y c-Myc.

C. El ensamble del inflamasoma ocurre durante la activación de NLRP3 facilitando el reclutamiento de la *apoptosis-associated speck* como proteínas conteniendo un dominio de reclutamiento de caspasas (ASC), formando en el citosol complejos heptaméricos que serían la plataforma de la activación de las pro-caspasas-1. Una vez activado, el inflamasoma media la conversión de IL-1b y pro-IL-18 a sus formas maduras.

D. Las mutaciones de los genes relacionados con SMD activan el NF-kB y los NLRP3 via NOX generando ROS. Este es un mecanismo descripto para los SMD.

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

Bibliografía

1. Cazzola M et al. Ineffective Hematopoiesis. NEJM. Feb 10 2005 352;6.
2. Greenberg PL et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. Blood. 2012;120 (12): 2454-2465.
3. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Giagounidis A, Hildebrandt B, Bernasconi P, Knipp S, Strupp C, Lazzarino M, Aul C, Cazzola M. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2007 Aug 10;25(23):3503-10.
4. Platzbecker Uwe, ASH 2019, Educational.
5. Toma A, Kosmider O, Chevret S et al. Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependent erythropoiesis-stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion. Leukemia. 2016 Apr;30(4):897-905.
6. Hellstrom-Lindberg E et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. Br J Haematol. 1997 Nov;99(2):344-51.

7. Thepot S. et al. A randomized phase II trial of azacitidine +/- epoetin-β in lower-risk myelodysplastic syndromes resistant to erythropoietic stimulating agents. Haematologica. 2016;101(8):918-925.
8. Jabbour E et al. Randomized phase 2 study of low-dose decitabine vs low-dose azacitidine in lower-risk MDS and MDS/MPN. Blood. 2017;130(13):1514-1522.
9. List A et al. Lenalidomide in the Myelodysplastic Syndrome with Chromosome 5q Deletion. NEJM. 2006;355:1 456-465.
10. Santini V et al. Randomized Phase III Study of Lenalidomide Versus Placebo in RBC Transfusion-Dependent Patients With Lower-Risk Non-del(5q) Myelodysplastic Syndromes and Ineligible for or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agents JCO. 2016;34(25):2988-96.
11. Stahl M et al. Use of immunosuppressive therapy for management of myelodysplastic syndromes: a systematic review and meta-analysis. Hematologica. 2020;105(1):102-111.
12. Nandakuma SK et al. Advancing in understanding erythropoiesis: evolving perspectives. British Journal of Haematology. 2016;173, 206-218
13. Valent P et al. Normal and pathological erythropoiesis in adults: from gene regulation to targeted treatment concepts. Haematologica. 2018;103(10):1593-1603
14. Blank U et al. TGF-β signaling in the control of hematopoietic stem cells. Blood. 2015 Jun 4;125(23):3542-50.
15. Breda L, Rivella S. Modulators of erythropoiesis: emerging therapies for hemoglobinopathies and disorders of red cell production. Hematol Oncol Clin North Am. 2014 Apr;28(2):375-86.
16. Bataller A et al. The role of TGFβ in hematopoiesis and myeloid disorders. Leukemia. 2019 May;33(5):1076-1089.
17. Fenaux P et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes NEJM. 2020;140-151.
18. De la Porta, M et al. The Commands Trial: A Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Luspatercept Versus Epoetin Alfa for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low-, Low-, or Intermediate-Risk MDS in Erythropoiesis Stimulating Agent-Naive Patients Who Require RBC Transfusions. ASH Dec 2020. Oral poster 2198.
19. Díez Campelo M et al. Results of allogeneic stem cell transplantation in the Spanish MDS registry: prognostic factors for low risk patients. Leuk Res. 2014;38:1199-206.
20. Henry D et al. 1277 Oral Roxadustat Demonstrates Efficacy in Anemia Secondary to Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome Irrespective of Ring Sideroblasts and Baseline Erythropoietin Levels in MDS. ASH 2020.
21. Platzbecker U et al. 3113 Imerge: A Phase 3 Study to Evaluate Imetelstat in Transfusion-Dependent Subjects with IPSS Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) That Is Relapsed/Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Treatment. ASH 2020.
22. David P Steensma. Imetelstat Achieves Meaningful and Durable Transfusion Independence in High Transfusion-Burden Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes in a Phase II Study. JCO. 2021,39:1,48-56.
23. Garcia Manero G et al. A PHASE III PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF CC-486 IN PATIENTS WITH RED BLOOD CELL TRANSFUSION-DEPENDENT (RBC-TD) ANEMIA AND THROMBOCYTOPENIA DUE TO IPSS LOWER-RISK MYELODYSPLASTIC SYNDROMES (LR-MDS) EHA. 2020, abs S180.
24. Platzbecker U. Treatment of MDS. Blood.2019;133(10):1096-1107. https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-844696
25. Tamura H, Ogata K, Luo S, Nakamura K, Yokose N, Dan K, Tohyama K, Yoshida Y, Hamaguchi H, Sakamaki H, Kuwaki T, Tahara T, Kato T, Nomura T. Plasma thrombopoietin (TPO) levels and expression of TPO receptor on platelets in patients with myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 1998; 103(3):778-784. https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1998.01054.
26. Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, Becker PS, Boruchov A, Bowen D, Hellstrom-Lindberg E, Larson RA, Lyons RM, Muus P, Shammo J, Siegel R, Hu K, Franklin J, Berger DP. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. J Clin Oncol. 2010;28(3):437-444. https://doi.org/10.1200/jco.2009.24.7999.
27. Sekeres MA, Kantarjian H, Fenaux P, Becker P, Boruchov A, Guerci-Bresler A, Hu K, Franklin J, Wang YM, Berger D. Subcutaneous or intravenous administration of romiplostim in thrombocytopenic patients with lower risk myelodysplastic syn- dromes. Cancer. 2011;117(5):992-1000. https://doi.org/10.1002/cncr. 25545.
28. Fenaux P, Muus P, Kantarjian H, Lyons RM, Larson RA, Sekeres MA, Becker PS, Orejudos A, Franklin J. Romiplostim monotherapy in thrombocytopenic patients with myelodysplastic syndromes: long-term safety and efficacy. Br J Haematol. 2017;178(6): 906-913. https://doi.org/10.1111/bjh.14792
29. Sekeres MA, Giagounidis A, Kantarjian H, Mufti GJ, Fenaux P, Jia C, Yang AS, Platzbecker U. Development and valida- tion of a model to predict platelet response to romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 2014;167(3):337-345. https://doi.org/10.1111/bjh.13037
30. Oliva EN, Alati C, Santini V, Poloni A, Molteni A, Niscola P, Salvi F, Sanpaolo G, Balleari E, Germing U, Fenaux P, Stamatoullas A, Palumbo GA, Salutari P, Impera S, Avanzini P, Cortelezzi A, Liberati AM, Carluccio P, Buccisano F, Voso MT, Mancini S, Kulasekararaj A, Morabito F, Bocchia M, Cufari P, Spiriti MA, Santacaterina I, D'Errigo MG, Bova I, Zini G, Latagliata R. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syn- dromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. Lancet Haematol. 2017;4(3):e127-e136. https://doi.org/10.1016/s2352- 3026(17)30012-1
31. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. Nat Med. 2015;21(7):677-87.
32. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. Cell. 2010; 140(6):821-32.
33. Chavarria-Smith J, Vance RE. The NLRPl infiammasomes. Immunol Rev. 2015;265(l):22-34.
34. Barsioka A et al. Assessment of ASC specks as a putative biomarker of pyroptosis in myelodysplastic syndromes: an observational cohort study. Lancet Haematol. 2018 September ; 5(9): e393-e402.
35. Montaño Estrada LF et al. ¿Qué son los Inflamosomas? Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. 2017;60(1).
36. David A. Sallman, Alan List. The central role of inflammatory signaling in the pathogenesis of myelodysplastic síndromes. Blood. 2019 Mar 7; 133(10): 1039-1048.

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.

Pacientes Hematológicos con COVID-19. Encuesta Nacional SAH

Hematological patients with COVID-19. SAH National Survey

Gotta, Daniel

Hospital Justo José de Urquiza. Concepción del Uruguay. Entre Ríos

daniel.i.gotta@gmail.com

MANEJO HEMATOLOGÍCO PATOLOGÍA CRÍTICA

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 367-371
Octubre 2021

Palabras claves: COVID-19,
Mortalidad,
Pacientes oncohematológicos.

Keywords: COVID-19,
Mortality,
Oncohematological Patients.

Introduction

En diciembre de 2019 se detectó en China un síndrome de distress respiratorio provocado por un Coronavirus tipo 2 (SARS CoV 2)[1]. Este virus se diseminó mundialmente causando más de 4000000 de muertes. En Argentina la tasa de mortalidad reportada en la población genera al momento de esta presentación es 2,7 % [2].

La mortalidad y los factores de riesgos asociados a la infección por coronavirus en pacientes hematológicos y oncohematológicos no son plenamente conocidos

La Sociedad Argentina de Hematología (SAH) desarrolló un relevamiento nacional de casos a través de una encuesta que difundió a sus socios. Fueron incluidos pacientes con patología hematológica que habían desarrollados la infección con el objetivo de:

- Estimar la mortalidad asociada a enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) en pacientes con patología oncohematológica benigna y maligna.
- Detectar los factores de riesgo asociados a mortalidad por COVID-19.
- Desarrollar un score pronóstico asociado a infección por COVID-19.
- Comparar los resultados de la encuesta nacional con los reportados en la bibliografía.

El análisis de los datos provenientes de la encuesta se desarrollo en dos etapas, en la etapa inicial fueron evaluados 419 pacientes con enfermedad hematológica benigna y maligna[3]. En la última evaluación se incluyeron 604 pacientes sólo con enfermedades oncohematológicas[4].

Infección por COVID en Pacientes con Cáncer.

La incidencia reportada de la infección en los pacientes con cáncer es variable, sin embargo, algunos datos sugieren que es mayor que la población general; siendo más marcada en aquellos con diagnóstico más reciente [5].

En múltiples series la presencia de cáncer es considerada un factor de riesgo asociado a incremento de la mortalidad. Entre los pacientes que requieren internación por complicaciones por COVID-19, la presencia de metástasis por tumores sólidos y antecedentes de enfermedad oncológica incrementan el riesgo de muerte en 57% y 27 % respectivamente [6-9].

Los pacientes con enfermedades hematológicas malignas con menos de 5 años desde su diagnóstico presentan un riesgo 2,5 veces mayor de morir que la población general [6-9].

Mortalidad en Covid en Pacientes con Enfermedades Hematológicas.

En la Encuesta Nacional COVID-19, los datos de la evaluación inicial muestran que mortalidad de 20,2 % a los 30 días del diagnóstico de la infección para toda la población y 15,2 % para aquellos con patología hematológica benigna[3]. Los estudios en pacientes con patología hematológica benigna no permiten concluir que la mortalidad en estos pacientes sea mayor que la de la población general [8].

En la evaluación posterior de la SAH que incluyo solo a pacientes oncohematológicos, con una mediana de edad de 58 años (rango 3-93), la mortalidad de los pacientes con la infección por COVID-19 fue 24,2 % [4].

En un metaanálisis realizado por ASH que incluyo 3377 pacientes la mortalidad global es 34 % [9]. Otros datos de mortalidad provenientes del grupo ASH Research Collaborative COVID-19 Registry for Hematology reportan una mortalidad del 28 %[10].

Entre los pacientes que requieren internación la mortalidad en el relevamiento de la SAH preliminar es 25,8 %, ascendiendo hasta 44,2 % cuando se evaluó solo los pacientes con enfermedades oncohematológicas. La mortalidad de unidades de terapia intensivas es muy alta rondando según los diferentes reportes entre 50 y 73 % [3,4,11].

La mortalidad en pacientes pediátricos con patología oncohematológica en nuestra reporte es 12,5 %, sin embargo, otros reportan una mortalidad significativamente menor de 4 % [4,9].

Mortalidad por Patologías

Los pacientes con leucemias agudas lideran las cifras de mortalidad por infección por COVDI-19 alcanzando tasas de entre 30 y 40 % de los pacientes, le siguen las discrasias plasmáticas (alrededor de 30 %), los linfoproliferativos (linfomas y leucemia linfática crónica) presentan una mortalidad de 22 a 32 % y los reportes mieloproliferativos-mielodisplasias presentan más heterogeneidad en los resultados alcanzando una mortalidad que oscila entre 22 % y 34 %. (Gráfico 2)

Gráfico 1.

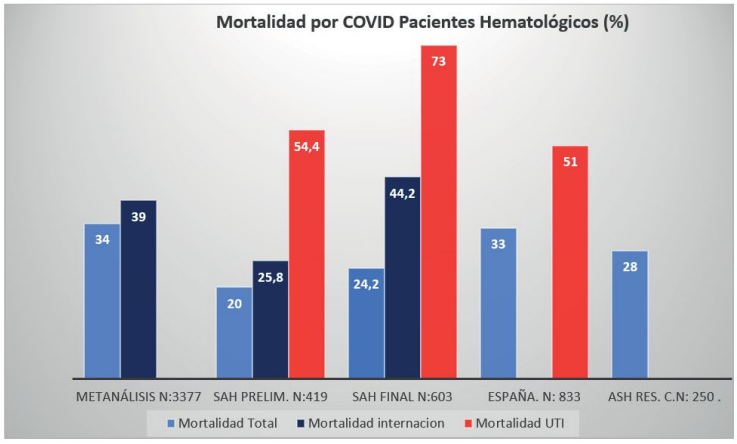
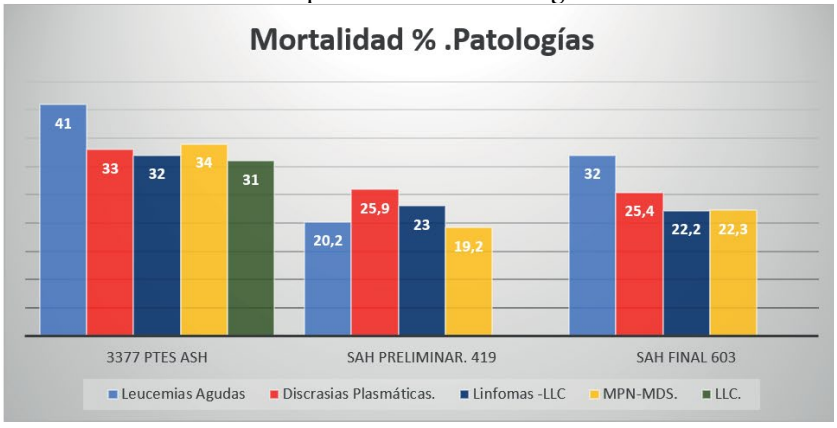


Gráfico 2. Mortalidad de la Infección por COVID-19 en según enfermedad oncohematológica.



En un estudio de pacientes con leucemia linfática crónica que presentaron infección por COVID-19 mostraron 33% de mortalidad a 30 días (N: 198). Se detecto en el análisis multivariado que tener más de 75 años, Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) > a 6, antecedentes de asma y diabetes presentan riesgo incrementado de muerte, en cambio no hubo incremento de la mortalidad entre aquellos que recibían tratamiento activo, inhibidores de Bruton Kinasa, o tienen antecedentes de haber requerido más de dos líneas de tratamiento[14].

En mieloma múltiple, la mortalidad aumenta con la edad, presencia de alto riesgo citogenético (del 17p, t(4;14), amp 1q, o t(14;16)) y presencia de enfermedad activa o enfermedad en remisión parcial[15].

Trasplante de Médula Ósea.

En la experiencia SAH COVID-19 fueron evaluados 86 pacientes que recibieron trasplantes hematopoyéticos (58 autólogos-28 alogénicos), la tasa de mortalidad por COVID-19 en nuestra encuesta fue 22,1 %, sin diferencias estadísticamente significativas con el resto de la población oncohematológica [4].

La mortalidad por COVID-19 en pacientes trasplantados reportada por otros grupos es similar a la de nuestra encuesta con tasas de entre 20 y 30 % a los 30 días [4,16,17,18]. (Gráfico 3)

Factores de Riesgo asociados a Mayor Mortalidad.

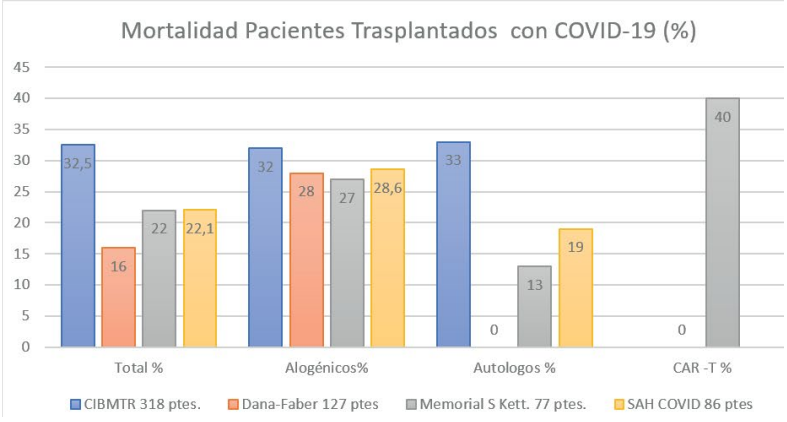
- Edad: los pacientes mayores de 60 años impresionan tener mayor riesgo de muerte[1,13]. En el metaanálisis publicado por ASH, la edad mayor a 60 incrementa significativamente la mortalidad (RR, 1.82; 95% CI, 1.45-2.27; N = 1169)[11].
- Los individuos de raza blanca presentan menor riesgo de muerte.
- Quimioterapia: los pacientes que recibieron quimioterapia reciente combinadas (citostáticos con anticuerpos o blancos dirigidos) presentan una mortalidad del 39 %, los que reciben solo tratamientos citotóxicos 40 %, en cambio aquellos que no recibieron tratamiento la mortalidad desciende al 25 %. Estas diferencias no son en la revisión publicada por ASH estadísticamente significativas[11]. Estudios con menos cantidad de casos mostraron que el uso de anticuerpos monoclonales combinado con quimioterapia convencional incrementa el riesgo de muerte, en cambio los pacientes que reciben hipometilantes y aquellos con síndromes mieloproliferativos presentan menos riesgo[13].
- Otros grupos también encontraron que la presencia de linfopenia al momento del diagnóstico de COVID-19 y neutropenia basal incrementan el riesgo de muerte[19].

Consideraciones de la encuesta nacional SAH COVID-19.

En la experiencia argentina con pacientes oncohematológicos muestran en el análisis multivariado que los predictores de muerte son: presencia de enfermedad oncológica activa (HR 2,7. P <0,001), quimioterapia reciente (HR 2,01. P<0,01), tener más de 2 comorbilidades (HR 1,59 P< 0,01), diagnóstico de leucemia aguda (HR 1,65. P < 0,01) y edad mayor a 65 años (HR 1,56. P: 0,01). Los pacientes que recibieron trasplantes (autólogos y alogénicos), tratamientos con plasma, y tratamientos con anti-cd-20 no se asociaron estadísticamente a cambios en la mortalidad.

Con los datos obtenidos de la encuesta SAH COVID

Gráfico 3. Mortalidad de la Infección por COVID-19 en pacientes que reciben trasplantes hematopoyéticos o CAR-T.



conformó un score pronóstico basado en las variables que demostraron asociación con mayor mortalidad. Se asignó 1 punto del score a los siguientes criterios: mayores de 65 años, tener más de 2 morbilidades y leucemia aguda. Fueron asignados 2 puntos a la presencia de enfermedad activa y quimioterapia. Se pudo establecer que presentar un puntaje mayor a 4 del score presenta un 58 % de supervivencia mientras que aquellos con score 0 presentan 100% a 30 días (P<0,01) (Tabla 1) (Gráfico 4).

Discusión

Los datos provenientes de la encuesta nacional SAH COVID deben ser analizados teniendo en cuenta que los datos presentados son originados en una encuesta con riesgos de obtener sesgos estadísticos. Los resultados obtenidos de esta evaluación no pueden ser interpretados como un reflejo de la realidad, es notorio que las tasas de mortalidad encontradas tienen una tendencia a ser menores con respecto a las reportadas por metaanálisis o registros como el español[11,13]. La menor mortalidad observada en nuestro registro puede relacionarse al método de recolección de datos (pérdida de pacientes fallecidos), mejoras en la atención de los enfermos o inclusión de pacientes con menor gravedad.

Podríamos concluir que la mortalidad de los pacientes con enfermedades oncohematológicas es aproximadamente el 30 % de los pacientes infectados. Datos preliminares sugieren que los pacientes que reciben trasplantes presentan la misma mortalidad que los no trasplantados.

Los pacientes con leucemias agudas presentan mayor tasa de letalidad que el resto de las patologías oncohematológicas.

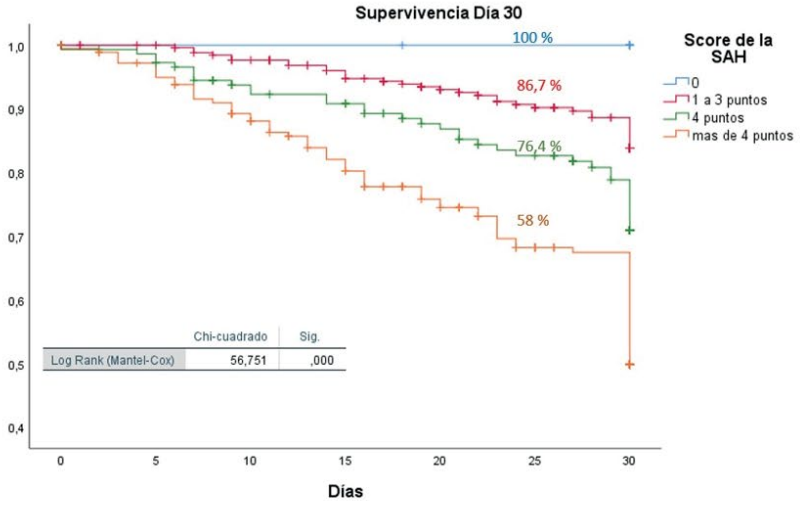
Es claro que uno de los principales factores predictivos de mortalidad es la edad del paciente (60 años para el metaanálisis de ASH y 65 años para el registro SAH COVID). Otros factores como la presencia de comorbilidades, aquellos pacientes con leucemias agudas, quimioterapia reciente o la presencia de enfermedad activa aumentan el riesgo de muerte en el registro de la SAH.

La mortalidad de la infección por COVID en la población pediátrica es solo de 4 %, nuestros datos presentan una mortalidad mayor, es probable que la cantidad de pacientes pediátricos analizados en nuestra encuesta sea muy baja y no representa la

Tabla 1.

Score Pronóstico SAH				
Score de la SAH	Total		Vivos	Sobrevida
0	11	0	11	100,0%
1 a 3 puntos	264	35	229	86,7%
4 puntos	148	35	113	76,4%
más de 4 puntos	181	76	105	58,0%
Global	604	146	458	75,8%

Gráfico 4. Supervivencia a 30 días según score de la SAH



realidad de estos pacientes.
La mortalidad de los pacientes con patología benigna en nuestra serie es elevada (15,2 %). Estos datos incorporaron gran cantidad de pacientes anticoagulados que suelen presentar múltiples comorbilidades asociadas y por consiguiente mayor riesgo de muerte. Hasta la fecha, es desconocido el efecto que tendrán sobre estos resultados el uso de las vacunas en pacientes oncohematológicos. Los datos presentados en esta revisión son originados en pacientes que no han recibido la vacuna frente a COVID. Algunos reportes preliminares sugieren que la efectividad de las vacunas BNT162b2 o mRNA-1273 es menor en pacientes con enfermedades oncohematológicas. Los pacientes con LLC alcanzan un nivel de seroconversión de 94 % en aquellos sin tratamiento versus 23 % en los tratados. La seroconversión en aquellos que se encuentran bajo tratamiento con inhibidores de Bruton kinasa es 21 %, 14 % en los que reciben anticuerpos monoclonales anti-CD 20 y 0 % de los que se encuentran en tratamiento con venetoclax combinado con anti-CD 20 0 % 20.
Es necesario validar prospectivamente los resultados y el score pronóstico de la encuesta nacional COVID SAH.

Agradecimientos: a los socios y Comisión Directiva de la SAH y a la Dra. Ana Basquiera que desarrolló la encuesta.

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

Bibliografía

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, y col. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579(7798):270–273.
2. 18 de septiembre de 2021. Información Epidemiológica del Ministerio de Salud de la Nación Argentina. https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/sala-situacion (Consultado el 18 de septiembre de 2021)
3. Basquiera A, García M, Martínez Rolón J, y col. Clinical characteristics and evolution of hematological patients and COVID-19 in Argentina: a report from the Argentine Society of Hematology. Medicina (B Aires). 2021;81(4):536-545.
4. Gotta D, Basquiera A, Dupont J y col. Características clínicas y evolución de pacientes oncohematológicos con covid-19 en Argentina. XXV Congreso Argentino de Hematología. 27 al 30 de octubre 2021.
5. Analyses of Risk, Racial Disparity, and Outcomes Among US Patients With Cancer and COVID-19 Infection. Wang Q, Berger NA, Xu R. JAMA Oncol. 2021;7(2):220
6. Williamson E, Walker A, Bhaskaran K, y col. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. Nature. 2020; 584(7821): 430–436
7. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J. Risk Factors Associated with In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19. JAMA Network Open.2020;3(12):e2029058.
8. Giannakoulis V, Papoutsi E, Siempos I. Effect of Cancer on Clinical Outcomes of Patients With COVID-19: A Meta-Analysis of Patient Data. JCO Global Oncology no. 6 (2020) 799-808.
9. Jee J, Foote M, Lumish M, Stonestrom A,y col . Chemotherapy and COVID-19 Outcomes in Patients With Cancer. J Clin Oncol. 2020 Oct 20;38(30):3538-3546.
10. Noun P, Ibrahim A, Hodroj MH, y col . COVID-19 in benign hematology: emerging challenges and special considerations for healthcare professionals. Expert Rev Hematol. 2020 Oct;13(10):1081-1092.
11. Vijenthira A, Gong I, Fox T, y col. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. Blood. 2020;136(25):2881-2892
12. Wood W, Neuberg D, Colton J y col. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a report from the ASH Research Collaborative Data Hub. Blood Adv. 2020;4(23):5966-5975.
13. García-Suárez J, de la Cruz J, Cedillo A y col. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. J Hematol Oncol 2020; 13:133.
14. Mato A, Roeker L, Lamanna N, y col. Outcomes of COVID-19 in patients with CLL: a multicenter international experience. Blood. 2020 Sep 3;136(10):1134-1143
15. Chari A, Samur M, Martinez-Lopez J, y col. Clinical features associated with COVID-19 outcome in multiple myeloma: first results from the International Myeloma Society data set. Blood. 2020 ;136(26):3033-3040.
16. Shah GL, DeWolf S, Lee YJ, y col. Favorable outcomes of COVID-19 in recipients of hematopoietic cell transplantation. J Clin Invest. 2020;130(12):6656-6667.
17. Sharma, A., Bhatt, N., Martin S, y col . Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. The Lancet. Haematology, 2021 8(3), e185–e193.
18. Mushtaq M, Shahzad M, Chaudhary S, y col. Impact of SARS-CoV-2 in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Recipients. Transplant Cell Ther. 202127(9):796. e1-796.e7.
19. Jee J, Foote M, Lumish M, y col. Chemotherapy and COVID-19 Outcomes in Patients With Cancer. J Clin Oncol. 2020 Oct 20;38(30):3538-3546.
20. Roeker L, Knorr D, Thompson M, y col. COVID-19 vaccine efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2021

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.

Heparina en SARS-CoV-2: ¿profilaxis de tromboembolismo o tratamiento de la neumonía por COVID-19?

Heparin in SARS-CoV-2: is it for thromboembolism prophylaxis or for COVID-19 pneumonia treatment?

Ceresetto, José

Hospital Británico de Buenos Aires

jceresetto@intramed.net

MANEJO HEMATOLOGÍCO PATOLOGÍA CRÍTICA

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 372-381
Octubre 2021

Palabras claves: COVID-19, heparina, tromboprofilaxis, dosis HBMP.

Keywords: COVID-19, heparin, thromboprophylaxis, LMWH.

"Excepto en pocas ocasiones, el paciente aparenta morir de la respuesta del cuerpo a la infección más que de la infección en sí misma." Sir William Osler – 1904 - The Evolution of Modern Medicine.

Resumen

La pandemia por el coronavirus SARS-CoV-2 se ha convertido en el hecho más trascendente en la historia de la humanidad de los últimos años. El cuadro, que inicialmente se interpretó como una neumonía viral, ha demostrado ser una verdadera trombofilia adquirida. Se presenta con prácticamente el triple de eventos trombóticos, activación de la hemostasia y microtrombosis pulmonar en todos los pacientes. La presencia de trombo-inflamación y el mecanismo de doble daño en el parénquima pulmonar (con fibrina en el alvéolo respiratorio, pero también endotelitis y coágulos en los capilares) explica a la hipoxemia "refractaria" de esta patología. La posibilidad de usar un agente que, no solo tiene propiedades anticoagulantes, sino que además puede corregir parte del fenómeno inflamatorio sistémico y controlar la proliferación del virus, resulta muy tentadora. Especialmente cuando todos los tratamientos antivirales han fracasado y la única herramienta con la que contamos es usar drogas para frenar la respuesta inflamatoria. En este resumen presentaré la evidencia actual para el uso de heparina y otros anticoagulantes como prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, su dosis, duración del tratamiento cuando el paciente es externado post COVID-19 y si hay lugar para escalar la dosis de heparina o para el uso de DOACs en algunos pacientes considerados de alto riesgo.

Abstract

The SARS-CoV-2 coronavirus pandemic has become the most relevant event in mankind history of the recent years. The disease, initially interpreted as simple viral pneumonia, has become a true acquired thrombophilia with at least three times more thrombotic events and activation of hemostasis and microthrombosis of the lung in all patients. The presence of thromboinflammation and the mechanism of double damage to the lung parenchyma with

fibrin in the respiratory tract, but also with endothelitis and clots in the capillaries, explains the pathophysiology responsible for the refractory hypoxemia of COVID-19 patients. The possibility to use a drug that not only has anticoagulant properties, but which can also control a systemic inflammatory phenomenon and reduce the proliferation of the virus is very tempting. Especially when all the antiviral treatments have failed, and the only approved drugs are those that stop the inflammatory response. In this summary we will discuss the current evidence in COVID-19 patients for the use of heparin in the prophylaxis of venous thromboembolic disease, its dose and treatment length when the patient is discharged and if there is a place for a higher heparin´s dose or for DOACs in some patients considered to be at risk.

Introducción

Después de un año y medio de la pandemia por SARS-CoV-2 y de 220 millones de infectados y 4,5 millones de pacientes fallecidos hasta agosto 2021, estamos todavía tratando de entender por qué esta "simple" neumonía viral termina generando, en algunos pacientes, un cuadro de insuficiencia respiratoria irreversible[1,2]. Las palabras trombo-inflamación, respuesta inflamatoria sistémica y microtrombosis son citadas con frecuencia como responsables del daño sistémico en el COVID-19. Así se justifican muchas de las alternativas terapéuticas desarrolladas para controlar a la enfermedad, como el uso de corticoides y del anticuerpo monoclonal tocilizumab, contra el receptor de la IL6. Y entre ellas, por supuesto, se ha planteado el uso de la heparina. Desde un principio era claro que los eventos trombóticos juegan un rol clave en la evolución de la enfermedad[3]. Especialmente en pacientes internados en la unidad de cuidados críticos. Los valores extremadamente altos de dímero-d (DD) muestran las cenizas de un fenómeno pro-trombótico severo. Pero desde los primeros estudios, la clásica profilaxis del paciente internado con heparina de bajo peso molecular (HBPM) no parecía ser lo suficientemente protectora[4]. ¿Podía este estado de hipercoagulabilidad multifactorial sobrepasar al efecto protector de uno de los agentes antitrombóticos más reconocidos, cuya efectividad en el paciente clínico internado está demostrada desde el clásico MEDENOX publicado por M Samamá en 1999[5]?

La incidencia de trombosis asociada al COVID-19 sigue siendo materia de debate. Antes de la pandemia por COVID-19 sabíamos que en pacientes clínicos internados por neumonía y que permanecen más de tres días en reposo, la incidencia de TVP/TEP sintomática es menor al 5%. Sin embargo, en estudios hechos con controles flebográficos o con monitoreo de ecografía, estos mismos pacientes tuvieron hasta 15% de eventos tromboembólicos venosos[5]. Aun más, en pacientes internados en la unidad de terapia intensiva (UTI) que requieren asistencia ventilatoria mecánica y que tienen múltiples factores de riesgo de trombosis (inmovilidad, catéteres centrales, sepsis) la prevalencia de ETV llega a ser de hasta 20-40%% en venografías[6]. ¿Tienen los pacientes internados en UTI con ARM por coronavirus una incidencia de ETV mayor que la del paciente igualmente crítico, pero en terapia intensiva debido a una neumonía por otros agentes infecciosos? Los reportes comparando pacientes en unidades cerradas, con el mismo grado de severidad por virus de influenza H1N1 muestran que el virus SARS-CoV-2 tiene hasta el triple de eventos tromboembólicos (20,6% COVID-19 vs 6,1% H1N1 en comparaciones históricas)[7]. Evidentemente algo diferente ocurre en el paciente con coronavirus. Se sabe que la mortalidad de pacientes de UTI en ARM por COVID llega a ser mayor al 50% y en muchas oportunidades un evento tromboembólico masivo es la causa de muerte. En un reporte de más de 60 unidades de cuidados críticos de Argentina, Estenssoro reportó una mortalidad por coronavirus de 57,7% muy semejante a la reportada en Alemania (55%) y en la Lombardia (53%)[8]. En un metaanálisis reciente sobre 66 estudios de pacientes internados por COVID-19, 14,1% presentó una ETV sintomática. Cuando se desglosó a la población evaluada, los pacientes en sala general internados con hipoxemia presentaron 7,9% de trombosis (4,3% tuvieron TVP y 3,6% TEP) pero en la unidad de cuidados intensivos la incidencia fue del 22,7%[9]. Otros estudios que buscaron en forma sistemática trombosis mediante ecografía seriada como método de chequeo en pacientes internados en sala general diagnosticaron TVP en el 23% de los pacientes evaluados, y cuando esto se hizo en la UTI el diagnóstico trepó al 45-50% de los casos[10,11].

¿Por qué razón los pacientes con COVID-19 tienen tanta trombosis? Indudablemente con este virus existen otros mecanismos capaces de activar a la

hemostasia y que generan mayor cantidad de trombosis, ya sea en los vasos arteriales, venosos, pero fundamentalmente en la microcirculación pulmonar[2,12].

A) Mecanismos comunes con otros pacientes con neumonía internados (paciente clínico internado por neumonía y con inmovilización de por al menos tres días, criterios MEDENOX):

- hipoxemia: vasoconstricción, liberación de eritropoyetina (EPO), se activan genes de PAI-1 con hipofibrinólisis,
- inmovilización: en forma progresiva reposo por astenia en COVID, internación en sala general, paciente en UTI y finalmente paciente en ARM en coma farmacológico,
- uso de catéteres centrales,
- neumonía/sepsis,

B) Mecanismos de trombo-inflamación y activación de la coagulación exacerbados en el paciente con COVID-19:

- valores extremadamente altos de factores de coagulación (reactantes de fase aguda), fibrinógeno, FVIII, FVW y dímero-D (DD),
- liberación de citoquinas (tormenta de citoquinas), aumento de IL6,
- netosis liberada por macrófagos y monocitos reclutados localmente,
- aumento de micropartículas de origen endotelial y plaquetario
- activación del sistema del complemento,
- daño directo del virus en endotelio (endotelitis) y activación protrombótica,
- activación de las plaquetas,
- presencia de anticuerpos antifosfolipídicos,
- aumento del PAI1 y TAFI con desbalance fibrinolítico (hipofibrinólisis).

El lugar de la tromboprofilaxis en los pacientes con COVID-19 hoy en día es complejo. No alcanza con que indiquemos la clásica dosis de heparina en el paciente internado con neumonía y fiebre. Por ejemplo, en diversos estudios europeos, a pesar de la adecuada prevención con heparina de bajo peso molecular, hasta el 17% de los pacientes presentó trombosis sintomática y hasta el 40% presentó una trombosis subclínica documentada por ecografía[10,11]. Para muchos expertos parecía claro que se necesitaba escalar la dosis para tener mayor efectividad antitrombótica[14]. Pero, además, se ha planteado que la heparina puede tener alguna relevancia en la profilaxis de trombosis en el COVID por sus propiedades pleiotrópicas relacionadas a la estructura de cadenas de glucosaminoglicanos que actúa como regulador de la respuesta inflamatoria y como protector del endotelio. De hecho, se ha planteado, a partir de los resultados de algunos trabajos experimentales, que la heparina sería capaz de controlar la propagación del virus[1,2,4]. Ya no sólo debemos considerar el efecto potenciador de la heparina sobre la antitrombina como anticoagulante al inhibir al factor IIa y Xa. En este nuevo contexto es que aparece un rol superador de la heparina. Podemos usar heparina no sólo en prevención de la trombosis venosa para pacientes clínicos que se internan con COVID-19 en la sala general o en la unidad de cuidados críticos. Hoy también, para muchos expertos, existe la alternativa de aumentar la dosis de heparina a una "dosis intermedia" y una dosis anticoagulante, o eventualmente combinar a la heparina con otros agentes antitrombóticos[1,15,16].

El otro tema de controversia es cuándo suspender la tromboprofilaxis. ¿Debemos sólo utilizarla mientas el paciente está internado o en algunos casos de alto riesgo trombótico, con el paciente en su domicilio, podemos pensar en extender la profilaxis por 30 o 45 días? En esta decisión compleja hay que tener en cuenta los estudios clínicos que se han hecho al extender la profilaxis en pacientes clínicos externados previos a la pandemia por COVID. El estudio EXCLAIM muestra que, en pacientes clínicos, prolongar la HBPM por un mes es riesgoso por mayor incidencia de sangrado mayor y no está recomendado en las guías de profilaxis vigentes[17]. Pero los pacientes con COVID-19 posiblemente se comportan de una manera diferente en este contexto. No sólo por tratarse de una verdadera trombofilia adquirida, donde persiste activo el estado de hipercoagulabilidad luego del alta. También porque los pacientes permanecen con una marcada astenia al alta, porque luego de una internación prolongada en terapia y con corticoides la sarcopenia es un problema y la deambulación es pobre o nula y porque, en ciertas oportunidades, ante la falta de cama en el sistema de salud, algunos pacientes son externados en forma temprana, sin tener resuelto aún el cuadro de neumonía bilateral[18]. En estos pacientes con alto riesgo tromboembólico se recomienda utilizar al momento del alta un índice predictor de riesgo de trombosis como PADUA o IMPROVE. Por ejemplo, pacientes

con bajo riesgo de sangrado e IMPROVE >4 posiblemente se beneficien en extender la profilaxis con HBPM, o con un anticoagulante oral directo como rivaroxabán[19].

El efecto "HEPARINA" es tan intenso, que ha provocado un incremento notable del consumo mundial de este agente anticoagulante, generando por momentos escasez de la droga, al ser un producto biológico cuya materia prima proviene fundamentalmente de China. El entusiasmo por la heparina es tal, que perece que estamos en la antesala de un nuevo "relanzamiento" de esta vieja droga descubierta hace más de 100 años por Mac Lean y remasterizada con el cambio estructural de las HBPM. Pero debemos ser prudentes con el lugar que le damos en el uso asistencial del paciente con COVID[16]. Ya nos ha pasado algo parecido, con un final decepcionante, cuando hace unos años le adjudicamos un rol "curativo" a la heparina en el paciente con cáncer, o al asignarle un papel "sanador" en la trombofilia congénita con patología placentaria y abortos recurrentes. Tenemos que ver si las cualidades pleiotrópicas tan amplias, pero, a su vez, tan poco medibles y objetivables de la heparina, finalmente generará un cambio en la conducta médica para esta nueva enfermedad infecciosa. Hoy tenemos más de 75 estudios clínicos en marcha evaluando el rol de la heparina en diversas situaciones clínicas de pacientes con COVID-19[20].

Éstas son algunas definiciones que es importante que tengamos en cuenta sobre cómo considerar la profilaxis y el uso de heparinas en la neumonía por SARS-CoV-2.

A) Existen cuatro etapas de la enfermedad, según el grado de compromiso del paciente por el coronavirus, donde podemos indicar un anticoagulante para prevenir trombosis[1].

a) La primera etapa es cuando el paciente sólo tiene síntomas leves, no requiere internación y tampoco oxígeno. Son pacientes con escasa respuesta inflamatoria, valores de DD ligeramente elevados o normales y no tienen alto riesgo de trombosis. En general a estos pacientes no les indicamos heparina.
b) Segunda etapa, paciente internado en sala general porque tiene hipoxemia o síntomas que requieran atención hospitalaria. Son el 20% de todos los pacientes infectados y sintomáticos. Hay un aumento del fibrinógeno y de reactantes de fase aguda, marcadores de inflamación por aumento de IL6 y valores de DD entre 2 o 3 veces aumentados. Aparece un infiltrado pulmonar bilateral en la TAC. Estos pacientes siempre deben recibir tromboprofilaxis y se ha propuesto que incrementar la cantidad de heparina a dosis intermedia o anticoagulante puede disminuir la mortalidad, especialmente si hay marcadores de hipercoagulabilidad.
c) Tercera etapa, el paciente crítico, que es la etapa más peligrosa. Aquí el paciente requiere de soporte respiratorio o hemodinámico, ya sea invasivo (ARM) o no invasivo (BIPAP) con alto flujo de oxígeno. Este grupo representa al 5% de los pacientes infectados. Existe riesgo de vida por fallo multiorgánico. Se puede ver la máxima respuesta inflamatoria (tormenta de citoquinas) con valores de DD > 6 veces el normal (> 3000 ng/mL) Hay macro y microtrombosis y se ha sugerido hacer una búsqueda activa de trombosis por la alta frecuencia de TVP/TEP. En estos casos siempre se debe hacer profilaxis con heparina. Los primeros estudios prospectivos no han demostrado ventajas con una dosis mayor de HBPM, ya sea en dosis intermedia o anticoagulante. Posiblemente porque ya el daño es tan alto que no alcanza con el efecto antitrombótico de la heparina.
d) Cuarta etapa, luego del alta post COVID-19, con el paciente en el domicilio. Muchas veces estos pacientes continúan con síntomas, tienen astenia, permanecen en reposo y los factores de riesgo de trombosis (como la inflamación sistémica) no han desaparecido por completo. En estos casos, con factores de riesgo presentes, se recomienda mantener la profilaxis con heparina u otro anticoagulante en el domicilio por 30 o 45 días hasta la resolución completa del cuadro. En el estudio CORE-19 se definieron como factores de riesgo para profilaxis extendida a los pacientes mayores de 75 años, con antecedente de enfermedad arterial (infarto, arteriopatía periférica, isquemia cerebral), falla renal severa, historia de trombosis, cáncer activo, internación en UTI o índice IMPROVE-DD ≥ 4[18].

B) Definición de dosis del agente anticoagulante. Otra definición importante es establecer cuál es la dosis de heparina o del anticoagulante directo que

usaremos según el riesgo de tromboembolismo. Así tenemos tres alternativas.

a) Dosis de profilaxis: habitual en un paciente clínico internado, ya muy evaluada en estudios clínicos prospectivos y que utilizamos hace años según recomendaciones en todas de profilaxis antitrombótica.
b) La denominada dosis intermedia: algo que utilizamos sin mucha evidencia en este contexto y que surge de la dosis empleada en el manejo peri-operatorio con el puente entre HBPM y los antagonistas de vitamina K y que se parece más a un "no me juego por ninguna".
c) Dosis de tratamiento anticoagulante convencional: en este caso se ha planteado que el efecto de la máxima dosis antitrombótica funciona controlando el efecto de hipercoagulabilidad provocado por el virus.

El concepto de intensidad de dosis es muy diferente según se trate de una HBPM o HNF y dependerá de la referencia que usemos. Hay que tener en cuenta que no todas las dosis sugeridas han sido correctamente validadas en la práctica clínica[21] (Tabla 1).

El primer estudio donde se evidenció que la heparina podía tener un rol diferente al esperado por la simple tromboprofilaxis fue el estudio de Tang del Hospital Tongji de Wuhan, donde en 449 pacientes con COVID-19 severo, el grupo con DD > 3000 ng/mL o índice SIC > 4 *(sepsis induced coagulopathy)* presentó 24% menos de mortalidad cuando recibía profilaxis con HBPM[22]. Si bien el resultado parecía ser contundente, el estudio es retrospectivo, tenía errores de metodología, apenas 25% de los pacientes recibió alguna tromboprofilaxis con heparina y el número de pacientes no era adecuado para sacar conclusiones válidas. Posteriormente surgen otros estudios poblacionales con anticoagulantes, incluido el apixabán y diferentes dosis de heparina, que refuerzan el concepto de mejoría en la sobrevida con el uso de un agente antitrombótico en la infección por SARS-CoV-2[23]. Estos estudios suman evidencia a favor de la heparina, pero de baja calidad al ser todos estudios retrospectivos[23,25-29]. Por ejemplo, en el estudio de Lavinio en 852 pacientes de 28 unidades de terapia intensiva de Europa la dosis intermedia de HBPM redujo 46% la mortalidad[24]. Otro estudio del *Mount Sinai* de Nueva York con 2773 pacientes internados la mortalidad fue 28% si había recibido heparina y 63% si no la había recibido[25]. El registro retrospectivo CORIST, con 2574 pacientes internados en 30 hospitales de Italia, donde 70% había recibido HBPM, muestra una reducción de la mortalidad de 40% y 60% si la dosis de heparina era de profilaxis[28]. En un metaanálisis de 29 estudios retrospectivos, observacionales sobre 25.719 pacientes internados por COVID-19 (4 de China, 14 de Europa y 11 de EE. UU.), la mortalidad se redujo 50% si recibían heparina, ya sea en dosis de profilaxis o anticoagulante, aunque el sangrado era mayor con la dosis terapéutica[29]. En el estudio CORE-19 donde se evaluaron 4906 pacientes externados post-COVID de 30 hospitales de Italia sólo 13,2% recibió profilaxis extendida con HBPM durante un mes. Pero estos pacientes, con mayores factores de riesgo (muchos de ellos persistentes), presentaron 40% menos de mortalidad, especialmente con la dosis de profilaxis[18]. Por supuesto que toda esta información nos convida a pensar que una dosis de

Tabla 1. Dosis de agentes anticoagulantes utilizadas para prevención de trombosis en COVID-19:

Dosis de profilaxis:	• Heparina no fraccionada (HNF): 5000 U 2 o 3 veces por día y 7500 U c/12 h si BMI > 40 kg/m² • HBPM: 40 mg/día enoxaparina o similar y 40 mg c/12 h si BMI > 40 kg/m² • DOACs: apixabán 2,5 mg c/ 12 h – rivaroxabán 10 mg/día – dabigatrán 220 mg/día
Dosis intermedia:	• HNF: 7500 SC cada /8 h • HBPM: enoxaparina 40 mg cada 12 h o 1 mg/kg/día o 0,5 mg/kg cada 12 h y 60 mg c/ 12 h si BMI > 40 kg/m² • DOACs: no existe dosis intermedia de estos agentes
Dosis anticoagulante:	• HNF: 250 U/kg cada 12 h SC o dosis para mantener heparinemia AXa 0,3 – 0,7 U/mL • HBPM: enoxaparina 1 mg/kg cada 12 h y 1 mg/kg/día con depuración de creatinina < 30 ml x minuto • DOACs: apixabán 5 mg c / 12 hs – rivaroxabán 20 mg / día – dabigatrán 150 mg c/ 12 hs con cl creatinina > 30 ml x minuto.

heparina, generalmente de HBPM, es de alguna manera "protectora" en la infección por coronavirus y que cambiará el pronóstico de la enfermedad. A pesar de la gran cantidad de publicaciones a favor de la heparina, no debemos olvidar que esta evidencia es de pobre calidad y no podemos tomarla como algo definitivo.

Pero estamos en el camino para descubrir si realmente las heparinas pueden cambiar el futuro del COVID-19. Para ello necesitamos estudios adecuadamente diseñados que nos brinden la información requerida. Talasaz en diciembre 2020 describe 75 estudios en marcha[20], muchos de ellos randomizados, controlados y de adecuada metodología, recolectando datos sobre más de 50.000 pacientes, para ayudarnos a aclarar este punto de la utilidad de la profilaxis, no sólo con la heparina, también con los anticoagulantes orales directos y con antiagregantes. De hecho, hasta julio 2021 se han publicado tan sólo tres estudios prospectivos (INSPIRATION, REMAP-CAP y ATTACC/ ACTIV 4a) evaluando la dosis intermedia y anticoagulante de heparina en los diferentes grupos de riesgo de pacientes con neumonía por COVID-19[30-32].

En la población más comprometida de terapia intensiva los resultados han sido contradictorios y en algunos casos contraproducentes. El estudio INSPIRATION hecho en 10 hospitales de Irán evaluó en forma prospectiva y randomizada 562 pacientes de la terapia intensiva para recibir enoxaparina 1 mg/kg día como dosis intermedia versus la profilaxis habitual de 40 mg/día. Y los resultados no mostraron diferencia en eventos trombóticos arteriales o venosos, ni en la mortalidad, pero sí una tendencia a un aumento de sangrado mayor (2,5% vs 1,4% en la dosis intermedia p=NS)[30]. En este estudio se ha cuestionado el grado de severidad de los pacientes de terapia intensiva, puesto que 43% de los pacientes críticos sólo necesitó sostén con oxígeno a flujo normal. El otro estudio prospectivo randomizado fue el REMAP-CAP hecho principalmente en Inglaterra y comparó en 1098 pacientes de terapia intensiva la dosis anticoagulante de HBPM o HNF contra una dosis de profilaxis[31]. El REMAP-CAP debió suspenderse tempranamente por futilidad de la dosis anticoagulante en evitar la muerte o reducir los días en asistencia respiratoria invasiva. Sin embargo, el diseño multiplataforma del estudio y el hecho de que 51% de los pacientes asignados a la dosis de profilaxis en realidad recibió una dosis intermedia de heparina, dejó dudas sobre una posible dilución de la efectividad en la rama con dosis anticoagulante[16]. El tercer estudio randomizado ATTACC/ ACTIV-4a se publicó en agosto 2021 y se realizó en 2219 pacientes de la sala general infectados con COVID-19 en Brasil y los EEUU[32]. En él, nuevamente se comparó dosis anticoagulante de heparina contra dosis de profilaxis y los resultados fueron esperanzadores, puesto que el grupo tratado con la dosis anticoagulante aumentó significativamente las posibilidades de sobrevida libre de soporte respiratorio. Los pacientes con un DD elevado requirieron menor soporte o necesidad de pasar a UTI, con una menor mortalidad 5,7% vs 7,7% comparado con la rama de profilaxis habitual. Hasta el momento pareciera que sólo se justifica una dosis anticoagulante de heparina en los pacientes internados en sala general con COVID sintomático moderado y basados en un solo estudio multiplataforma con 4% menos de necesidad de soporte respiratorio, especialmente en pacientes con DD elevado[32].

¿Cómo podemos explicar la acción beneficiosa de la heparina descripta en los trabajos iniciales? ¿Existe una racionalidad para justificar estos beneficios?

Entre los múltiples efectos de la heparina, no sólo debemos considerar su efecto anticoagulante, también debemos entender que estas complejas moléculas interactúan con el glicocálix, una delicada película de protección compuesta por proteoglicanos y glucoproteínas que tenemos cubriendo a las células del endotelio. El heparán sulfato constituye entre el 60% y 80% de las glucoproteínas del glicocálix y su estructura es muy semejante a la de la heparina estabilizando al endotelio. De alguna manera esta barrera extracelular tiene un rol preponderante al protegernos de la invasión intracelular de muchos patógenos, entre ellos el coronavirus SARS-CoV-2. Así los glucosaminoglicanos sulfatados de la heparina podrían cumplir un rol fundamental en la prevención del desarrollo de la enfermedad por COVID-19[15,33,34].

Múltiples acciones de la heparina que justifican su uso en pacientes con COVID-19:

1) Efectos antitrombóticos: al potenciar a la antitrombina como agente anticoagulante que inhibe a los factores Xa, IIa y en menor medida al IXa, XIa y XIIa.

- reduce la generación de trombina,

- estabiliza el endotelio.

2) Efectos anti inflamatorios / pleiotrópicos:
- protege el glicocálix e inhibe la quemotaxis de neutrófilos,
- se une a la P-selectina y E-selectina para reducir el fenómeno de rolling de los macrófagos y monocitos y de esta forma bloquea la netosis y su efecto activador de la hemostasia,
- se une y bloquea a integrinas de adhesión como ICAM-1 que participan en unión leucocito-endotelio,
- controla la liberación de IL6 al reducir el nuclear factor Kappa B.

3) Efectos antivirales directos: al inhibir el mecanismo de ingreso del virus a la célula endotelial:
- compite con el heparán sulfato que es el cofactor necesario para la unión de la proteína Spike del SARS-CoV-2 al receptor ACE2 del endotelio,
- reduce al factor Xa, furinas y catepsinas (necesarios para exponer la subunidad Spike2 del coronavirus) y de esta forma disminuye la capacidad de unión al endotelio del virus.

¿Es el riesgo de trombosis idéntico para todos los pacientes con COVID? Podemos afirmar que en el paciente ambulatorio con COVID-19 que no fue internado la profilaxis farmacológica de tromboembolismo venoso no se justifica como demuestra el estudio poblacional de California con 0,8% de trombosis en los pacientes con PCR positivo para SARS-CoV-2 y 0,5% en los negativos seguidos por 30 días[35]. Otro estudio de una base de datos de Suecia, en casi 500 mil infectados ambulatorios con COVID-19 que estaban previamente anticoagulados con DOACs o warfarina por FA o ETV, el hecho de estar anticoagulados no los protegió para la internación, enfermedad severa que requirió ARM y muerte[36].

Por otro lado, el uso rutinario de la profilaxis antitrombótica en pacientes internados por COVID-19 no difiere en gran medida de las normas propuestas en consensos médicos. El 40% de los casos hospitalizados por neumonía a SARS-CoV-2 reunirá los criterios clásicos de alto riesgo trombótico utilizando el índice de PADUA (puntuación de PADUA > 4). Sin embargo, por tratarse de una patología tan trombogénica, la recomendación de la mayoría de los expertos es hacer una profilaxis universal en todos los pacientes internados, sin importar el riesgo individual y siempre que no tenga alto riesgo de sangrado[37]. Tal vez es en este grupo de pacientes donde se genera la mayor controversia en vista de los resultados de estudios recientes, donde la dosis anticoagulante de heparina pareciera tener una ventaja sobre la dosis tradicional de profilaxis. Finalmente, en el paciente crítico que llega a la terapia intensiva los resultados hasta la fecha no parecen avalar el uso de una dosis mayor que la tradicional profilaxis antitrombótica.

Un enfoque interesante es el propuesto por el NIH de ajustar la dosis de heparina en base al nivel de DD, peso y función renal como figura en la tabla 2[38].

Uso de DOACs en trombofilaxis de COVID-19

¿Podemos usar anticoagulantes orales directos como profilaxis antitrombótica en pacientes con COVID-19? Debemos tener en cuenta que no se han hecho estudios clínicos adecuados en este contexto, y que su uso será fuera de prospecto *(off label)*. Pero en el contexto actual de falta de heparinas y recomendaciones sin evidencia hechas por expertos, hay algunas sugerencias que pueden hacerse sobre el uso de los DOACs[36]. Si se considera al paciente ambulatorio luego del alta de una neumonía por coronavirus que requiera continuar con profilaxis antitrombótica, por ser de alto riesgo de trombosis, numerosas guías recomiendan el uso de anticoagulantes directos, especialmente de rivaroxabán y betrixabán, que tienen indicaciones aprobadas por la FDA en pacientes clínicos con profilaxis extendida[39]. El estudio MICHELLE, recientemente presentado en

Tabla 2. Propuesta del NIH sobre profilaxis con heparina en pacientes con COVID-19

Dímero -D	Peso	Dosis HBPM	Insuficiencia renal severa
1) < 1000 ng/mL	< 50 kg 50-100 kg 100-150 kg	20 mg/día enoxaparina 40 mg/día enoxaparina 40 mg c/12 h enoxaparina	2500 U HNF c/12 h 5000 U HNF c/12 h 7500 U HNF c/12 h
2) e/1000-3000 ng/mL	< 50 kg 50-100 kg 100-150 kg	40 mg/d enoxaparina 40 mg c/12 h enoxaparina 80 mg c/12 h enoxaparina	5000 U HNF c/12 h 7500 U HNF c/12 h 10.000 U HNF c/12 h
3) Si DD > 3000 ng/mL		1 mg / kg cada 12 h	400 U/kg/hora y Axa

el ECS, incluyó 320 pacientes randomizados luego del alta a rivaroxabán 10 mg/día vs placebo[40]. Eran pacientes con riesgo persistente de trombosis (índice IMPROVE ≥4 o IMPROVE > 2 con DD > 500 ng/mL) y fueron tratados por 30-45 días. Y los resultados demostraron una disminución significativa de eventos trombóticos arteriales o venosos (9,4% vs 3,14%) sin un aumento del sangrado.

Por el contrario, para profilaxis de ETV en pacientes internados por COVID se recomienda no usar DOACs, especialmente en la unidad de cuidados críticos. Pero tampoco en la sala general se debe considerar su uso porque el curso de la enfermedad por este virus puede ser impredecible y el riesgo de un rápido deterioro puede generar mayor sangrado en estos pacientes expuestos a insuficiencia renal, falla multiorgánica y uso de catéteres centrales. Además, diferentes medicamentos pueden potencialmente interferir con los DOACs como antivirales, tocilizumab y antibióticos macrólidos. En el estudio ACTION el uso de 20 mg de rivaroxabán (dosis anticoagulante) en pacientes internados en sala general con aumento de DD x 2 no redujo el riesgo de trombosis comparado con enoxaparina 40 mg/día, pero sí aumentó significativamente el sangrado mayor y clínicamente relevante de 2,3% a 8,4% con el rivaroxabán[41].

Guías y recomendaciones internacionales de profilaxis en COVID-19

¿Que nos recomiendan las guías internacionales para la profilaxis antitrombótica con heparina en pacientes con COVID-19? Este punto es muy interesante, puesto que casi todas las sociedades científicas han dado recomendaciones sobre cómo y a quién darle profilaxis antitrombótica en esta patología[14,21,38,39,42-45]. La mayoría de ellas con un nivel de evidencia muy pobre por la falta de estudios clínicos apropiados y casi exclusivamente basadas en recomendaciones de expertos (Tabla 3). Sin embargo, son estas guías las que han marcado la conducta a seguir en las diferentes etapas de la enfermedad. Ya hemos descripto previamente a las 4 etapas del paciente con COVID-19: ambulatorio, internado

Tabla 3. Guías vigentes sobre profilaxis y tratamiento con heparinas en COVID-19[14,21,38,39,42-45].

	Profilaxis paciente ambulatorio	**Profilaxis paciente internado**	**Profilaxis en sala c/ HBPM vs HNF**	**Heparina en dosis intermedia/ dosis ACO**	**Profilaxis extendida luego del alta**	**Métodos mecánicos de profilaxis**
NIH[38]	NO	SÍ a todos	ambas	No se sabe	NO	¿?
ASH[39]	NO	SÍ a todos	Mejor HBPM	Sí en sala No UTI	SÍ	SÍ en CI heparina
Ac Forum[14]	NO	SÍ a todos	ambas	SI ambas	SÍ pte de riesgo HBPM/ Doac	Si en UTI combinada
ACC[42]	NO	SÍ a todos	ambas	No se sabe	SÍ pte de riesgo HBPM/ Doac	¿?
ISTH[43]	NO	SI a todos	ambas	Sí inter1/2 No ACO	SI	SÍen UTI combinada
CHEST[21]	NO	SÍ a todos	Mejor HBPM	NO	NO	SÍ en CI heparina No en UTI
Italianas[44]	NO	SI c/ Padua> 4	Mejor HBPM	NO	SÍ pte de riesgo HBPM/ Doac	SÍ en CI heparina
Españolas[45]	NO	SÍ a todos	Mejor HBPM	SI ambas	SÍ pte de riesgo HBPM/ 7-10 días	¿?

NIH (National Institute of Health), ASH (American Society of Haematology), AC Forum (Anticoagulation forum), ACC (American College of Cardiologists), ISTH (International Society of Thrombosis and Hemostasis), ACO: anticoagulante, CI: contraindicado

en sala general, internado en cuidados críticos y finalmente externado post enfermedad. Estas etapas parecen tener un riesgo de trombosis diferente y se ha planteado una conducta distinta en cada una de ellas. Las guías y recomendaciones de diversas sociedades científicas han proliferado en un contexto complejo donde todos queremos saber qué hacer con los pacientes, pero donde, extrañamente, las publicaciones con estudios clínicos de alta calidad aún escasean.

Conclusiones

En los próximos meses tendremos evidencia de calidad de múltiples estudios en marcha para poder definir la conducta con el uso de profilaxis de heparina/HBPM en dosis intermedia y anticoagulante para pacientes internados en sala general y en la unidad de cuidados críticos. Por el momento podemos recomendar no hacer profilaxis antitrombótica en el paciente infectado por SARS-C0V-2 que no requiere internación. En el paciente con neumonía por COVID-19 moderado que requiera internación, hacer o bien la profilaxis tradicional o, en algunos casos puntuales de muy alto riesgo trombótico y sin riesgo de sangrado, utilizar dosis anticoagulante de HBPM. En pacientes en terapia intensiva que requieran soporte respiratorio no se recomienda utilizar una dosis mayor a la tromboprofilaxis tradicional, posiblemente sin el agregado de métodos mecánicos, a menos que tenga una contraindicación para profilaxis farmacológica. Y para el paciente ambulatorio post alta de COVID-19, sólo profilaxis extendida por un mes en los pacientes de muy alto riesgo tromboembólico. El uso de HBPM debería preferirse sobre la HNF a menos que no contemos con el recurso de la droga o que tenga insuficiencia renal severa. Los DOACs podrían utilizarse en dosis de profilaxis en el paciente externado post enfermedad severa que necesite continuar con la profilaxis por un mes y que no tenga marcadores de riesgo de sangrado. Pero todas estas recomendaciones pueden cambiar en breve, puesto que sólo tenemos muchas sugerencias de los expertos, que nos han atiborrado de publicaciones y de guías, pero en realidad contamos con muy poca evidencia firme del verdadero rol de los anticoagulantes y de la heparina en pacientes con COVID.

Conflictos de interés: El autor declara haber recibido honorarios por parte de SANOFI y PFIZER por conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Leentjens J, van Haaps TF, Wessels PF, Schutgens REG, Middeldorp S. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents-lessons after 1 year. Lancet Haematol. 2021 Jul;8(7):e524-e533.
2. Ali MAM, Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. Trends Cardiovasc Med. 2021 Apr;31(3):143-160.
3. J Korin. Anticoagulación en tiempos de pandemia por COVID-19. Hematología. 2021;25(2) mayo-agosto.
4. Moll M, Zon RL, Sylvester KW y col. Intermediate versus standard dose heparin prophylaxis in COVID-19 ICU patients: A propensity score-matched analysis. Thromb Res. 2021 Jul;203:57-60.
5. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY y col. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. N Engl J Med. 1999; 341:793–800.
6. Sebuhyan M, Mirailles R, Crichi B y col. How to screen and diagnose deep venous thrombosis (DVT) in patients hospitalized for or suspected of COVID-19 infection, outside the intensive care units. J Med Vasc. 2020 Dec;45(6):334-343.
7. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. and Lille ICU Haemostasis COVID-19 Group. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. Circulation. 2020;142(2):184–6.
8. Estenssoro E, Loudet CI, Ríos FG y col. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study [published online ahead of print, 2021 Jul 2]. Lancet Respir Med. 2021; S2213-2600(21).
9. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID- 19: A systematic review and meta-analysis Res Pract Thromb Haemost. 2020 Oct; 4(7): 1178–1191.
10. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM y col. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020;191:145-147.
11. Schiaffino S, Giacomazzi F, Esseridou A y col. Pulmonary thromboembolism in coronavirus disease 2019 patients undergoing thromboprophylaxis. Medicine (Baltimore). 2021 Jan 8;100(1):e24002.
12. Campello E, Bulato C, Spiezia L y col. Thrombin generation in patients with COVID-19 with and without thromboprophylaxis. Clin Chem Lab Med. 2021 Feb 4;59(7):1323-1330.
13. Moll M, Connors JM. When to use anticoagulation in COVID-19. Thromb Res. 2021; 204:136-137.
14. Barnes GD, Burnett A, Allen A y col. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. J Thromb Thrombolysis. 2020;50(1):72-81.
15. Godino C, Scotti A, Maugeri N y col. Antithrombotic therapy in

patients with COVID-19? -Rationale and Evidence. Int J Cardiol. 2021;324:261-266.

16. Ten Cate H. Surviving Covid-19 with Heparin? N Engl J Med. 2021;385(9):845-846.

17. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE y col. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. Blood Adv. 2018;2(22):3198-3225.

18. Giannis D, Allen SL, Tsang J y col. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. Blood. 2021;137(20):2838-2847.

19. Goldin M, Lin SK, Kohn N y col. External validation of the IMPROVE-DD risk assessment model for venous thromboembolism among inpatients with COVID-19 [published online ahead of print, 2021 Jun 19]. J Thromb Thrombolysis. 2021;1-4.

20. Talasaz AH, Sadeghipour P, Kakavand H y col. Recent Randomized Trials of Antithrombotic Therapy for Patients With COVID-19: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2021 Apr 20;77(15):1903-1921.

21. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S y col. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2020;158(3):1143-1163.

22. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18(4):844-847.

23. Billett HH, Reyes-Gil M, Szymanski J y col. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. Thromb Haemost. 2020 Dec;120(12):1691-1699.

24. Lavinio A, Ercole A, Battaglini D y col. Safety profile of enhanced thromboprophylaxis strategies for critically ill COVID-19 patients during the first wave of the pandemic: observational report from 28 European intensive care units. Crit Care. 2021 Apr 22;25(1):155.

25. Paranjpe I, Russak AJ, De Freitas JK y col. Retrospective cohort study of clinical characteristics of 2199 hospitalised patients with COVID-19 in New York City. BMJ Open. 2020;10(11):e040736.

26. Pawlowski C, Venkatakrishnan AJ, Kirkup C y col. Enoxaparin is associated with lower rates of mortality than unfractionated Heparin in hospitalized COVID-19 patients. EClinicalMedicine. 2021;33:100774.

27. Gonzalez-Porras JR, Belhassen-Garcia M, Lopez-Bernus A y col. Low molecular weight heparin is useful in adult COVID-19 inpatients. Experience during the first Spanish wave: observation al study. Sao Paulo Med J. 2021 Aug 13:S1516.

28. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Antinori A, Berselli N, Heparin in COVID-19 Patients Is Associated with Reduced In-Hospital Mortality: The Multicenter Italian CORIST Study. Thromb Haemost. 2021 Aug;121(8):1054-1065.

29. Parisi R, Costanzo S, Di Castelnuovo A y col. Different Anticoagulant Regimens, Mortality, and Bleeding in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and an Updated Meta-Analysis. Semin Thromb Hemost. 2021 Jun;47(4):372-391.

30. Bikdeli B, Talasaz AH, Rashidi F y col. Intermediate-Dose versus Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation in Patients with COVID-19 Admitted to Intensive Care Unit: 90-Day Results from INSPIRATION Randomized Trial. Thromb Haemost. 2021 Apr 17.

31. REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;385(9):777-789.

32. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;385(9):790-802.

33. Clausen TM, Sandoval DR, Spliid CB y col. SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2. Cell. 2020 Nov 12;183(4):1043-1057.e15.

34. Shi C, Tingting W, Li JP y col. Comprehensive Landscape of Heparin Therapy for COVID-19. Carbohydr Polym. 2021 Feb 15;254:117232.

35. Ho G, Dusendang JR, Schmittdiel J y col. Anticoagulant and Antiplatelet Use Not Associated with Improvement in Severe Outcomes in COVID-19 Patients. Blood. 2020;136:59.

36. Flam B, Wintzell V, Ludvigsson JF y col. Direct oral anticoagulant use and risk of severe COVID-19. J Intern Med. 2021;289(3):411-419.

37. Schulman S, Hu Y, Konstantinides S. Venous Thromboembolism in COVID-19. Thromb Haemost. 2020;120(12):1642-1653.

38. Arachchillage DRJ, Shi C, Saliu D y col. Efficacy and Safety of D-dimer, Weight, and Renal Function-Adjusted Thromboprophylaxis in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Semin Thromb Hemost. 2021 Jun;47(4):436-441.

39. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. Blood Adv. 2021 Feb 9;5(3):872-888.

40. Ramacciotti E, Calderaro D, Campos Guerra JC y col. Medically Ill Hospitalized Patients for COVID-19 THrombosis Extended ProphyLaxis with rivaroxaban ThErapy: The MICHELLE Trial. ESC. Virtual, 27–30 August 2021. Late-breaking science.

41. Lopes RD, de Barros E Silva PGM,y col. Randomized clinical trial to evaluate a routine full anticoagulation Strategy in Patients with Coronavirus Infection (SARS-CoV2) admitted to hospital: Rationale and design of the ACTION (AntiCoagulaTlon cOroNavirus. Am Heart J. 2021;238:1-11.

42. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D y col. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020;75(23):2950-2973.

43. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W y col. 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):1859-1865.

44. Patti G, Lio V, Cavallari I y col. Italian Study Group on Atherosclerosis, Thrombosis, Vascular Biology. Questions and Answers on Practical Thrombotic Issues in SARS-CoV-2 Infection: A Guidance Document from the Italian Working Group on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Am J Cardiovasc Drugs. 2020 Dec;20(6):559-570.

45. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA y col. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología Rev Esp Cardiol. 2020 Sep;73(9):749-757.

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.

Fallos medulares constitucionales: otras terapéuticas más allá del TCPH

Hereditary bone marrow failure: therapy beyond transplantation

Sciuccati, Gabriela

Hospital de Pediatría Garrahan

gsciuccati@garrahan.gov.ar

FALLOS MEDULARES

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 382-385
Octubre 2021

Palabras claves: fallo medular, constitucional, tratamiento.

Keywords: bone marrow failure, constitutional, therapy.

Introducción

El TCPH (trasplante de células progenitoras hematopoyéticas) es la terapia de elección para la mayoría de los fallos medulares de origen genético o adquirido. Sin embargo, muchos pacientes carecen de un donante compatible o sus comorbilidades contraindican esta opción terapéutica. Además, cabe destacar que los síndromes de fallo medular constitucional presentan con frecuencia compromiso de órganos extra hematopoyéticos y tienen un riesgo aumentado de desarrollar enfermedades malignas. El TCPH no modifica ninguna de estas condiciones y/o riesgos.

La disponibilidad de nuevos estudios moleculares ha mejorado el diagnóstico diferencial entre aplasia o hipoplasia medular constitucional y adquirida. A diferencia de la aplasia medular adquirida, los fallos medulares constitucionales no tienen respuesta a la terapia inmunosupresora con globulina anti-linfocitaria y ciclosporina, ya que ambos desórdenes tienen mecanismos fisiopatogénicos diferentes. Existen otras alternativas terapéuticas para los pacientes con fallo medular constitucional no elegibles para TCPH, que se describen a continuación.

Andrógenos

Los esteroides con acción androgénica y/o anabólica se han utilizado como terapéutica en los pacientes con fallos medulares desde 1950, con una tasa de respuesta variable. Sin embargo, su efecto en la hematopoyesis se describió hace pocos años[1].

Los andrógenos estimulan la hematopoyesis por diferentes mecanismos. Aumentan la producción de progenitores eritroides en la médula ósea mediante el incremento de la síntesis de eritropoyetina (EPO) renal y la activación directa de los receptores de EPO en las células progenitoras de la médula ósea. Además, evidencias relevantes demuestran que los andrógenos regulan en forma directa al complejo telomerasa, aumentando la expresión del gen *TERT* en las células hematopoyéticas. Este mecanismo podría estar mediado por la biotransformación de los andrógenos en estrógenos[2]. La región promotora del gen *TERT* presenta receptores para la unión a los estrógenos. La exposición a estrógenos o andrógenos aumenta los niveles de ARN mensajero de *TERT* en las células hematopoyéticas. De hecho, modelos experimentales con ratones con aplasia medular, tratados con

andrógenos, indican que éstos regulan en forma positiva la expresión de telomerasa, mejoran los recuentos hematológicos y aumentan la longitud telomérica en leucocitos de sangre periférica[1]. Por el contrario, ratones deficientes de telomerasa, tratados con andrógenos, no presentan el mismo comportamiento, confirmando que el efecto de las hormonas masculinas en la hematopoyesis y en los telómeros estaría mediado por la telomerasa.

Se han utilizado diferentes principios activos con acción androgénica, como el propionato de testosterona, decanoato de nandrolona, oximetolona, oxandrolona y danazol. Mientras que la oximetolona y la oxandrolona son esteroides anabólico-androgénicos, el danazol (17-alfa-etinil testosterona) es un esteroide sintético con efecto antigonadotrópico, antiestrogénico y con acción androgénica[3].

Andrógenos en pacientes con anemia de Fanconi (AF)

La anemia de Fanconi es un fallo medular constitucional caracterizado por una presentación clínica muy heterogénea, aunque la mayoría de los pacientes afectados desarrollan fallo hematopoyético progresivo durante la primera década de la vida. Un estudio publicado por el IFAR (International Fanconi Anemia Registry) estima que un 90% de los pacientes con AF desarrollarán fallo medular a la edad de 40 años, con una mediana de edad de inicio de 7,6 años[4]. Varios estudios han mostrado la eficacia de los andrógenos en estos pacientes. Scheckenbach K y col. realizaron una evaluación retrospectiva de 8 pacientes tratados con danazol con una dosis inicial de 5 mg/kg/día, 7/8 pacientes mostraron respuesta hematológica sostenida con escasos efectos adversos[5]. Por otro lado, el uso de oxandrolona a dosis bajas (0,1 mg/kg/día en varones y 0,0625 mg/kg/día en mujeres), fue evaluada en 9 niños en un estudio fase I/II que mostró respuesta hematológica en 78% de los pacientes, con escasos efectos virilizantes[6]. Paustian L y col., en un análisis retrospectivo de 37 pacientes tratados con andrógenos, en su mayoría oximetolona, mostraron mejoría significativa de los recuentos hematológicos. 46% de los pacientes presentaron adenomas hepáticos y 25% aumento de las enzimas hepáticas durante su evolución[7]. Por último, un análisis retrospectivo realizado en 66 pacientes con AF tratados con oximetolona (n: 49) o danazol (n: 17), mostró respuesta hematológica en el 78% de los pacientes. La tasa de repuesta con ambas drogas fue semejante, y los efectos tóxicos asociados a oximetolona fueron más frecuentes[8].

Andrógenos en pacientes con disqueratosis congénita (DC)

La DC es un fallo medular constitucional con compromiso multisistémico caracterizado por presentar telómeros muy cortos y/o mutaciones en genes relacionados con la biología telomérica. El fallo hematopoyético se desarrolla en la mayoría de los pacientes afectados y constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad. Varias experiencias evalúan la eficacia de los andrógenos en esta patología. Un estudio retrospectivo/prospectivo evaluó 16 pacientes con DC tratados con oximetolona o fluoximesterona por un período de 2,2 años. Se observó una respuesta hematológica en 68% de los pacientes y en 4 de ellos se evaluó la longitud telomérica que se mantuvo estable. Aunque la mayoría de los pacientes (75%) presentaron aumento de las enzimas hepáticas, esta prevalencia fue semejante a la observada en los pacientes no tratados (controles) con terapia androgénica[9]. Por otro lado, Townsley y col., en un estudio prospectivo fase I/II, evaluaron la acción del danazol sobre la longitud telomérica en 27 pacientes con telomeropatías. El estudio mostró no sólo disminución de la erosión, sino también elongación de los telómeros en casi todos los pacientes tratados con danazol, por lo que el trabajo fue suspendido en forma anticipada al quedar demostrada la eficacia de la droga. Además, se observó mejoría hematológica en 83% de los pacientes, con elevación de las enzimas hepáticas en 41% de los pacientes tratados[10].

En conclusión, los andrógenos producen una mejoría hematológica en la mayoría de los pacientes con fallo medular asociado a anemia de Fanconi y disqueratosis congénita. Dentro de los efectos adversos se observan signos de virilización, alteración de la función hepática, adenomas y adenocarcinomas hepáticos. Por tal motivo, se recomienda realizar monitoreo de laboratorio que incluya la funcionalidad hepática cada 3 meses y control con ecografía cada 6 meses.

Corticoides

El uso de corticoides en los fallos medulares de origen genético está limitado al tratamiento de la anemia de Blackfan-Diamond (ABD). El mecanismo por el

cual los glucocorticoides mejoran la eritropoyesis es aún poco conocido[11]. El objetivo de esta terapéutica es mantener una concentración de hemoglobina estable y suficiente para un crecimiento y desarrollo adecuados en los niños y para mantener una actividad física con mínimos síntomas de anemia en los adultos. La mayoría de los pacientes (80%) con ABD presentan respuesta a los corticoides, aunque un porcentaje significativo de ellos pueden transformarse en refractarios a esta terapia[12]. Los efectos adversos son muy frecuentes e incluyen obesidad, hipertensión arterial, cataratas, alteraciones en el metabolismo del hueso y retraso del crecimiento. La prednisona y la prednisolona son los esteroides utilizados con más frecuencia. Se recomienda iniciar el tratamiento después del año de vida a fin de evitar efectos adversos severos en el crecimiento y en el desarrollo neurocognitivo. Con una dosis inicial de 2 mg/kg/día se espera una respuesta (aumento de la hemoglobina) dentro de las 4 semanas de comenzado el tratamiento. Los pacientes se consideran refractarios cuando después de las 4 semanas de tratamiento persisten con requerimiento transfusional. En los pacientes respondedores a la dosis inicial se sugiere una disminución muy lenta de la terapéutica hasta obtener la mínima dosis efectiva. En los pacientes que no logran una dosis mínima <0.5 mg/kg/día, se deberá considerar suspender el tratamiento a fin de evitar una toxicidad severa.

L-leucina

En los pacientes con ABD existe una haploinsuficiencia de proteínas ribosomales. La disfunción ribosómica resultante retrasa la síntesis de globina, que lleva a un exceso de hemo libre (tóxico para los progenitores eritroides), detención de la diferenciación en estadíos tempranos de maduración eritroide y aplasia de dicha serie hematopoyética. En modelos experimentales de ABD, la leucina mejora la síntesis de proteínas ribosomales activando la traducción del ARN mensajero e incrementa el nivel de hemoglobina mediante la activación de la vía m-TOR[13]. En la actualidad, se encuentra en desarrollo un ensayo clínico fase I/II que evalúa el efecto de la L-leucina en pacientes con ABD dependientes de transfusiones. El principal criterio de respuesta evaluado es el aumento de la hemoglobina[14].

Factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF)

El G-CSF recombinante aumenta el recuento de neutrófilos en la mayoría de los pacientes con neutropenia crónica congénita o con síndrome Shwachman-Diamond[15]. Por el contrario, el factor estimulante de colonias granulocítico-monocítico (GM-CSF) no incrementa el número de neutrófilos en pacientes con neutropenia crónica *in vitro* e *in vivo*, lo que sugiere defectos específicos en las vías de señalización del receptor de GM-CSF[16]. Si bien la mayoría de los pacientes responden a una dosis que oscila entre 3-20 µg/kg/día, el 25% de los pacientes requieren dosis superiores, entre 20-100 µg/kg/día. El uso prolongado de G-CSF en neutropenias congénitas podría asociarse a un riesgo aumentado para desarrollar SMD o LMA, relacionado al desarrollo de mutaciones adquiridas en el gen *CSF3R*[17].

Miméticos de la trombopoyetina

Considerando la efectividad conocida de eltrombopag en pacientes con aplasia medular severa adquirida, se podría especular que tendría el mismo efecto en los síndromes de fallo medular constitucionales. Dos estudios que evaluaron el efecto de eltrombopag en pacientes con ABD, un modelo experimental en célula pluripotente inducida y un reporte del caso de un paciente con ABD refractario al tratamiento con corticoides, muestran que eltrombopag podría mejorar la anemia en este grupo de pacientes, aunque se desconoce si podría aumentar, a su vez, el riesgo de evolución clonal a MDS/AML[18,19]. En la actualidad, no se recomienda el uso de eltrombopag en los pacientes con síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea, excepto en el contexto de un ensayo clínico[20].

Conclusiones

El TCPH es la única terapia curativa para la mayoría de los fallos medulares constitucionales. En pacientes a los que no se les realizará TCPH deben considerarse otras alternativas terapéuticas. Los andrógenos constituyen la principal terapia para la hipoplasia/aplasia medular en pacientes con anemia de Fanconi o con disqueratosis congénita. En la actualidad, no hay evidencia que determine el andrógeno de elección para el tratamiento de estos fallos medulares constitucionales.

La mayoría de los pacientes con anemia de Blackfan-Diamond presentan respuesta a los corticoides, aunque un porcentaje de ellos pueden ser refractarios y la toxicidad asociada a esta terapia puede ser limitante. Los factores estimulantes de colonias granulocíticas son la terapia de elección en la mayoría de los niños con neutropenias congénitas. Otras terapias en estudio requieren evaluación antes de ser aplicadas en la práctica clínica.

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

Bibliografía

1. Bär C, Huber N et al. Therapeutic effect of androgen therapy in a mouse model of aplastic anemia produced by short telomeres. Haematologica. 2015;100(10):1267-1274.
2. Calado RT, Yewdell WT et al. Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells. Blood. 2009;114(11):2236-2243.
3. Shahidi NT. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. Clin Ther. 2001;23(9): 1355-1390.
4. Kutler DI, Singh B et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Register (IFAR). Blood. 2003 Feb 15;101(4):1249-56.
5. Scheckenbach K, Morgan M, Filger-Brillinger J et al. Treatment of the bone marrow failure in Fanconi anemia patients with danazol. Blood Cells Mol Dis. 2012;48(2):128-131.
6. Rose SR, Kim MO et al. Oxandrolone for the treatment of bone marrow failure in Fanconi anemia. Pediatr Blood Cancer. 2014; 61(1):11-19.
7. Paustian L, Chao MM, Hanenberg H et al. Androgen therapy in Fanconi anemia: a retrospective analysis of 30 years in Germany. Pediatr Hematol Oncol. 2016;33(1):5-12.
8. Ribeiro LLN, Pilonetto D, Bitencourt M et al. Treatment of bone marrow failure in 49 Fanconi anemia patients with oxymetholone. Rev Bras Hematol Hemoter. 2015;37(suppl 1):220.
9. Khincha PP, Wentzensen IM, Giri N, Alter BP, Savage SA. Response to androgen therapy in patients with dyskeratosis congenita. Br J Haematol. 2014;165(3):349-357.
10. Townsley DM, Dumitriu B, Liu DB et al. Danazol Treatment for Telomere Diseases. N Engl J Med. 2016 May 19;374(20):1922-31.
11. Horos R, von Lindern M. Molecular mechanisms of pathology and treatment in Diamond Blackfan anaemia. Br J Haematol. 2012;159(5): 514-527.
12. Vlachos A, Ball S, Dahl N et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. Br J Haematol. 2008;142(6):859-876.
13. Orgebin E, Lamoureux F et al. Ribosomopathies: New Therapeutic Perspectives. Cells. 2020;9;2080.
14. Calado RT, Clé DV Treatment of inherited bone marrow failure syndromes beyond transplantation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8;2017(1):96-101.
15. Dror Y, Donadieu J, Koglmeier J et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. Ann N Y Acad Sci. 2011;1242:40-55.
16. Corinna Koch, Bardia Samareh et al. GM-CSF treatment is not effective in congenital neutropenia patients due to its inability to activate NAMPT signaling Ann Hematol. 2017 Mar;96(3):345-353.
17. Beekman R, Valkhof MG, Sanders MA et al. Sequential gain of mutations in severe congenital neutropenia progressing to acute myeloid leukemia. Blood. 2012;119(22):5071-5077.
18. Qanash H, Li Y et al. Eltrombopag Improves Erythroid Differentiation in a Human Induced Pluripotent Stem Cell Model of Diamond Blackfan Anemia. Cells. 2021;10:734.
19. Winkler T, Townsley D, Desmond R et al. Successful treatment of a Diamond-Blackfan anemia (DBA) patient with eltrombopag. Blood. 2016;128(22):2682.
20. Calado RT, Clé DV Treatment of inherited bone marrow failure syndromes beyond transplantation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8;2017(1):96-101.

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.

Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en fallos medulares hereditarios en pacientes adultos

Allogeneic stem cell transplant in inherited bone marrow failure syndromes in adult patients

Milovic, Vera

Hospital Alemán

vmilovic@hospitalaleman.com

FALLOS MEDULARES

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 386-391
Octubre 2021

Palabras claves: fallos medulares hereditarios, trasplante alogénico, pacientes adultos.

Keywords: inherited bone marrow failure syndromes, allogeneic stem cell transplant, adult patients.

Los fallos medulares hereditarios constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por citopenias en una o más líneas celulares en la sangre periférica.

El compromiso hematopoyético es muy variable, pudiendo llegar a la aplasia medular muy severa, presentando también predisposición a desarrollar mielodisplasia y leucemias agudas, predominantemente de estirpe mieloide.

La mayoría de estos cuadros presentan manifestaciones clínicas sistémicas no hematológicas y alto riesgo de desarrollo de enfermedades malignas no hematológicas, por lo que su tratamiento, y seguimiento resulta muy complejo y debe ser realizado por un equipo multidisciplinario y durante toda la vida del paciente[1].

Estos fallos medulares incluyen a las siguientes enfermedades:

- anemia de Fanconi (AF),
- disqueratosis congénita (DKC),
- anemia de Blackfan Diamond (ABD),
- síndrome de Schwachmann Diamond (SSD),
- neutropenia congénita severa (NCS).

En algún momento de la evolución, ya sea por presentar fallo medular severo o progresión clonal con desarrollo de mielodisplasia o leucemia mieloide aguda, el trasplante de CPH surge como alternativa terapéutica. La mayoría de estos pacientes se trasplantan a corta edad, pero en algunas de estas enfermedades un 20 % de los pacientes se trasplanta a una edad mayor a 20 años.

Todos los donantes familiares deben ser evaluados para el defecto genético, dado que pueden ser portadores sanos (AF, DKC).

El seguimiento a largo plazo postrasplante debe ser estricto, dado que el desarrollo de tumores en AF y la toxicidad de diferentes órganos en DKC marcan el pronóstico de estos pacientes.

Anemia de Fanconi

Se caracteriza por presenta cuadros muy variables al diagnóstico, desde fallo medular, anomalías congénitas y síntomas no hematológicos. Presenta predisposición a desarrollar tumores malignos durante la evolución, (carcinoma de cabeza y cuello, cáncer ginecológico, cáncer hepatocelular, neuroblastoma, cáncer de mama), así como mielodisplasia y leucemia mieloide aguda.

Se conocen mutaciones en 20 genes diferentes asociados a AF. El más frecuente, FANCA, se encuentra en el 65% de los casos. Las proteínas codificadas por estos genes participan en funciones celulares fundamentales, tales como: reparación del ADN, detoxificación de ROS y aldehídos, el metabolismo energético y la homeostasis de citoquinas proinflamatorias y mielosupresoras. El diagnóstico se hace mediante tests de fragilidad cromosómica (DEB).

Clínicamente todo tejido puede estar afectado, por lo que los pacientes pueden presentar: cataratas, endocrinopatías, trastornos de la audición, malformaciones. Sin embargo 25 a 30% pueden no presentar estigmas físicos.

El fallo medular es la principal causa de morbilidad y mortalidad. 50% de los pacientes presentan fallo medular a los 40 años.

A los 50 años, 16% de los pacientes presenta algún tumor sólido. A los 40 años, 15-20% de los pacientes desarrollan una leucemia mieloide aguda (LMA) y a los 50 años, el riesgo de desarrollar una mielodisplasia (SMD) llega al 40%[1,2].

El trasplante de CPH, único tratamiento curativo para el fallo medular severo, se asocia con un aumento del riesgo de padecer un carcinoma, y una aparición más temprana del mismo. Estos pacientes presentan tendencia a desarrollar enfermedad de injerto versus huésped crónico (EICHC) el que a su vez, incrementa el riesgo de desarrollar tumores epiteliales.

Indicación de trasplante y momento del trasplante

La toma de decisión debe considerar varios aspectos: grado de citopenias, presencia de displasia, presencia de SMD o LMA, presencia y tipo de alteraciones citogenéticas, requerimiento transfusional, tipo de donante disponible, eficacia de tratamiento no trasplantológico[2].

Indicaciones

Debe considerarse la indicación de trasplante ante el desarrollo de:

- citopenias severas,
- alteraciones citogenéticas de mal pronóstico: 7q-, 3q+,citogenético complejo, mutación *RUNX1* o traslocaciones balanceadas.
- mielodisplasia con exceso de blastos o transformada.
- LMA: ésta debe ser tratada previamente.

La mayoría de los expertos coinciden en que el momento óptimo para el trasplante sería cuando se profundizan las citopenias, antes del desarrollo de dependencia transfusional, antes del tratamiento con andrógenos y antes de la evolución clonal.

Régimen acondicionante

Debido a la limitada capacidad de reparación del ADN, intolerancia a la quimioterapia y su tendencia a desarrollar carcinomas, se han desarrollado regímenes libres de irradiación o con dosis muy bajas de irradiación y dosis muy bajas de ciclofosfamida (CY).

Bonfim y col. fueron los primeros en utilizar un régimen que incluye solamente ciclofosfamida: CY 15 mg/kg/ día por 4 días. Con donantes relacionados idénticos en pacientes pediátricos, la sobrevida global (SG) a 5 años fue de 93% con una mortalidad relacionada al trasplante de 7% y una tasa de EICH agudo de 2%. El EICH crónico fue de 24%. El uso de fludarabina (Flu), Cy, ATG en caso de donantes no relacionados, se asoció a SG de 84%[3].

Benajiba y col usaron Cy 40 mg/kg y Flu 90 mg/m^2 en 20 pacientes con donantes relacionados idénticos. La tasa de recuperación hematopoyética fue de 100% y la SG a 2 años de 95%, con EICH crónico de 25%[4].

La inclusión de fludarabina con posterioridad al año 2000 mejoró significativamente la tasa de recuperación hematopoyética llevándola de 70-75% en los años 90, a 88-100% y redujo la tasa de rechazo tardío en trasplante de donante relacionado histoidéntico y de donante no relacionado, sobre todo en los niños.

La irradiación corporal total a dosis de 300 cGy puede incorporarse en caso de donante no relacionado o en un paciente politransfundido, con el objetivo de minimizar la tasa de rechazo del injerto.

Algunos regímenes incluyen dosis muy bajas de busulfán (0.6-0.8 mg/kg/dosis cada 12 horas por 4 dosis) en reemplazo de TBI o de Cy[7].

Peffault de Latour y col. publicaron en 2013 la expe-

riencia del EBMT, sobre 795 pacientes trasplantados entre 1972 y 2010 de los cuales 64 eran adultos. La edad mayor a 20 años impactó en la sobrevida global, con HR de 1.92 en relación a pacientes de menor edad[5].

En 2017 Bierings M y col. reportaron 199 pacientes mayores de 18 años al trasplante, realizado entre 1991 y 2014[6].

51 de 117 pacientes habían sido tratados con andrógenos antes del trasplante.

41% fue trasplantado después de 2009 a una media de edad de 23 años (rango: 18 a 48 años); 19 % de los pacientes tenían entre 30 y 45 años. El intervalo de tiempo del diagnóstico al trasplante dependió de la disponibilidad de donante y fue de 2 años(1 a 8 años) en caso de donante relacionado histoidéntico(91 pacientes) y de 9 años(2 a 17 años) en caso de donante no emparentado.(87 pacientes) Catorce pacientes recibieron un trasplante haploidéntico.

Las indicaciones de trasplante fueron: fallo medular en 54%, mielodisplasia en 34% y leucemia mieloide aguda en 12% de los pacientes. El régimen acondicionante incluyó Cy en 95% de los casos y fludarabina en 64% de los casos. Tbi 300 fue administrada a 33 pacientes que recibieron un trasplante de donante no relacionado y ATG en 62% de los pacientes.

En este grupo de pacientes adultos, la tasa de rechazo primario fue de 9% y secundario 5%. EICH agudo grado II-IV a 100 días, 22% y EICH crónico a 48 meses 26%. La SG a 12 meses fue de 54 %, cayendo a 48% en pacientes trasplantados por fallo medular y a 17% en aquéllos trasplantados por LMA a los 4 años del trasplante.

Los 54 pacientes trasplantados luego del año 2000 que recibieron CPH de MO como fuente de injerto y fludarabina en el régimen acondicionante, presentaron una sobrevida global de 61% a 36 meses. En aquéllos que, además, recibieron el trasplante de un donante relacionado idéntico, la SG a 36 meses fue de 84%.

Los pacientes adultos portadores de una AF que deben recibir un trasplante presentan un pronóstico menos favorable que los pacientes pediátricos, en los que el resultado del trasplante de donante histoidéntico relacionado o no y de donante alternativo se asocian a excelentes resultados con SG mayores a 90%.

En pacientes adultos, aun en la era moderna (2009-2014), la sobrevida ronda el 50%, sin embargo los resultados mejoran significativamente con pautas orientadas a reducir el fallo de injerto y el EICH crónico postrasplante:

1- donante relacionado histoidéntico,

2- uso de fludarabina en el régimen acondicionante,

3- uso de MO como fuente de injerto, para reducir el riesgo de EICH.

Evolución clonal

Los pacientes que presentan evolución clonal o citogenética deberían ser derivados a trasplante. La citorreducción previa se asocia con alta toxicidad y riesgo de aplasia muy prolongada, sin embargo pacientes con SMD con exceso de blastos, LMA clínica y pacientes con mutación BRCA2/FANCD1 se benefician con el tratamiento quimioterápico previo. En estos casos se recomienda, de ser posible, no iniciar tratamiento hasta no contar con un donante adecuado, por el riesgo de aplasias muy prolongadas post quimioterapia que requieran rescate con trasplante[2].

Conclusión

La indicación de trasplante y el momento de realizarlo debe ser objeto de un profundo análisis en pacientes adultos con AF, dado que la MRT es mayor que en pacientes pediátricos. Un seguimiento muy estricto de la hematopoyesis y la evolución clonal pueden guiar este proceso[2].

El seguimiento a largo plazo, multidisciplinario, es mandatorio: presenta un riesgo 4 veces mayor al de pacientes con AF no trasplantados, de desarrollar carcinomas de células escamosas

Se recomienda la evaluación ginecológica y de mucosa oral cada 6 meses para detección temprana de carcinomas.

Disqueratosis congénita (DKC)

Es una patología multisistémica con compromiso hematopoyético, hepático, pulmonar, gastrointestinal, oftalmológico, déficit en la inmunidad T y B y predisposición a desarrollar carcinomas. En esta enfermedad están afectados los genes del complejo de la telomerasa *(DKC1, TERT, TERC, NHP2, NOP10, TCAB1* y otros) que participan en el mantenimiento de los telómeros. La longitud de los telómeros define el potencial replicativo de las células y cuando los telómeros alcanzan una longitud críticamente corta las células pierden su capacidad de división en-

trando en apoptosis o senescencia. Este mecanismo explica las fallas orgánicas prematuras que presentan estos pacientes.

La falla medular ocurre en el 85% de los casos y es la principal causa de muerte e indicación de trasplante. El trasplante de CPH es el único tratamiento para esta complicación, pero esta enfermedad se asocia a daño orgánico tardío: fibrosis pulmonar, cirrosis hepática, ambas causas de muerte a largo plazo y las que hasta ahora no han sido modificados por el trasplante de CPH. En pacientes con daño orgánico previo, debe realizarse una evaluación muy minuciosa del paciente.

El daño orgánico pretrasplante parece favorecer el desarrollo de EICH aguda y crónica.

El déficit de inmunidad T y B parece incrementar fibrosis pulmonar[9].

Con respecto al desarrollo de tumores malignos, a los 50 años presentan una incidencia de 11 % de tumores sólidos y 2% de leucemias agudas y mielodisplasia[1].

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) en DKC, se ha asociado a efectos tardíos muy severos y alta morbimortalidad: falla de recuperación hematopoyética, sepsis, fibrosis pulmonar, cirrosis hepática, enfermedad venooclusiva.

Indicaciones de trasplante

- fallo medular severo, que no responde a otros tratamientos.
- mielodisplasia
- leucemia mieloide aguda

Régimen acondicionante

Históricamente, se utilizaron regímenes mieloablativos(MAC) , pero éstos se han asociado a mayor daño orgánico con progresión a falla respiratoria y hepática postrasplante[2].

La mayoría de las series identifican los siguientes factores como asociados a mejor sobrevida global:

- donante relacionado histoidéntico,
- régimen de intensidad reducida, asociado a menor mortalidad temprana,
- fuente de injerto: médula ósea,
- profilaxis de enfermedad de injerto versus huésped: ciclosporina.

El donante relacionado histoidéntico, aunque aparentemente sano, debe ser siempre estudiado para descartar que sea portador de la mutación genética que presenta el paciente. Cuando la mutación es desconocida, debería estudiarse la longitud de los telómeros en los linfocitos del donante por citometría de flujo.

En caso de estar afectado, no puede ser donante.

Como en otros fallos constitucionales, los pacientes con DKC que recibieron un trasplante presentan un riesgo mayor a desarrollar patología maligna que los pacientes con DKC no trasplantados[1,2].

Barbaro P y Vedi A[8] reportaron los resultados de una serie de 109 pacientes trasplantados entre 1972 y 2013, con 47 pacientes trasplantados después del año 2000. Veinte de estos pacientes eran mayores de 18 años al trasplante. El régimen acondicionante fue RIC sólo en 29% de los pacientes, incluyendo: Cy en dosis menor a 50 mg/kg, Bu menor a 3.2 mg/kg, melfalán menor a 70 mg/m2 y TBI menor a 400 cGy en diferentes combinaciones. Médula ósea fue la fuente más frecuentemente utilizada.

La SG a 5 años fue de 57% para todo el grupo y 23% a 10 años expresando la progresión de la enfermedad en otros órganos. La falla de recuperación hematopoyética fue de 17%. En pacientes trasplantados con posterioridad al año 2000 y mayores de 20 años, la SG a 5 años fue de 43% vs 83 % en menores de 20 años.

La SG postrasplante cae progresivamente, debido al desarrollo de fibrosis pulmonar y cirrosis hepática, y también tumores malignos, con menor frecuencia. La fibrosis pulmonar es la principal causa de muerte tardía y ocurre a una media de 7 años postrasplante. Esta afectación parece ocurrir con menor frecuencia con el uso de regímenes de intensidad reducida que con regímenes mieloablativos (7 vs 18 % P =.18).

Regímenes de intensidad reducida utilizados

RIC : Bu 0.8 mg/kg/día x 4 días + Cy 20 mg/kg /d x 2 días[10]
Fludarabina + TBI 200cGy
Ciclofosfamida 200 mg/kg[11]

Fioredda y col[9] reportaron en 2018 la evolución de 94 pacientes trasplantados desde 1979 a 2015, incluyendo 20 pacientes mayores de 20 años y 84% trasplantados con posterioridad al año 2000. Solamente 25% recibió CPH de un donante relacionado histoidéntico. 63% recibió MO como fuente del injerto y 49 % de los pacientes recibieron dosis bajas de TBI.

La SG a 3 años en pacientes mayores de 20 años fue de 45%. La tasa de daño orgánico a 10 años

postrasplante fue de 25%. EICH aguda grado II a IV fue de 18% con EICH crónico a 12 meses en 31% de los pacientes y a 3 años en 35% de los pacientes. La mortalidad fue de 23% en pacientes sin daño orgánico pretrasplante, pero aumentó a 60% en pacientes con daño orgánico.
En el análisis multivariado, donante histoidéntico relacionado o no relacionado mejorarían la sobrevida global.(P= 0.009) con respecto a donante no histoidéntico.

Conclusión
El trasplante en pacientes adultos con diagnóstico de DKC sólo debe ser indicado en caso de fallo medular que no puede manejarse de otra manera, nunca como estrategia preventiva.
Cada paciente requiere una evaluación estricta de su status pretrasplante, dado que el compromiso orgánico se asocia a alta mortalidad.

Síndrome de Schwachman-Diamond
Enfermedad multisistémica, autosómica recesiva, caracterizada por afectación esquelética, insuficiencia pancreática, cardiopatía, disfunción inmune e insuficiencia medular, caracterizada por neutropenia que progresa a pancitopenia[1]. La progresión a aplasia medular severa se reporta en hasta en 60% de los casos.
Estos pacientes también pueden presentar desarrollo de mielodisplasia y leucemia mieloide aguda. La tasa de trasformación maligna aumenta con la edad, llegando a 25% en adultos[12].El Registro Francés de SDS reporta un riesgo acumulativo de MDS/LMA de 36% a los 30 años de edad[1].
El 95% de los pacientes presenta variantes patogénicas en la proteína SBDS, la que funciona normalmente en la biogénesis de los ribosomas permitiendo la síntesis de proteínas[1].

Indicaciones de trasplante
1- Citopenias progresivas, dependencia transfusional, fallo medular.
2- Progresión clonal.
3- Mielodisplasia / Leucemia aguda.

Alrededor de 15 a 20% de los pacientes llegan a trasplante en la edad adulta.
Históricamente, el 50% de los pacientes han recibido regímenes mieloablativos.
Las causas principales de óbito reportadas por las diferentes series fueron fallo del injerto y EICH.
En una serie de 74 pacientes reportados por el EBMT[12] en la que 13 pacientes recibieron el trasplante a una edad mayor a 20 años, el 54% recibió un régimen mieloablativo y 46 % un RIC, en 82% la indicación fue fallo medular y SMD/LMA en 18%.
El 15% presentó falla de injerto, no dependiendo éste de la intensidad del régimen, del año de trasplante, del cuadro por el que fue indicado el trasplante, ni la fuente de las CPH.
La SG a 5 años fue de 63.3% en todo el grupo, siendo de 28% en pacientes trasplantados por leucemia aguda y 70% en los que la indicación fue el fallo medular. En los pacientes adultos, la SG a 5 años fue de 39%.
En el análisis multivariado, la única variable que afectó la SG fue la indicación del trasplante, fallo medular vs SMD/LMA (70- 80 vs 28- 40 % P= 0.003).

Regímenes acondicionante utilizados
Busulfán: 11-16 mg/kg y ciclofosfamida 120 mg/kg.
Melfalán: 75 a 140 mg/m2 con fludarabina 30-160 mg/m² o ciclofosfamida 120 mg/kg.
Como en otros fallos medulares constitucionales, con el objetivo de obtener mejores resultados es importante poder realizar el trasplante antes del desarrollo de un fallo medular severo y/o de una leucemia aguda. Por ello se recomienda un monitoreo estrecho para detectar transformación maligna tempranamente y llegar al trasplante antes de la presentación de SMD con exceso de blastos o LMA.

Conclusiones
En pacientes con LMA y SMD se recomienda el uso de regímenes mieloablativos dados los pobres resultados observados con regímenes de intensidad reducida.
El fallo de recuperación hematopoyética es una de las principales causas de mortalidad.

Conflictos de interés: La autora declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Sanofi por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Savage SS, Dufour C. Classical inherited bone marrow failure síndromes with high risk for MDS and AML. Seminars in Hematology. 2017; 54: 05-114.
2. Pierri F, Faraci M, Giardino S y col. Hematopoietic stem cell transplantation for classical inherited bone marrow failure sindrome: an update. Exp Review of Hematology. epub sept.2021.
3. Bonfim C, de Medeiros CR, Bitencourt MA y col. HLA matched related donor hematopoietic cell transplantation in 43 patients with Fanconi anemia conditioned with 60 mg&kg of cyclophosphamide. Biol of Blood & Marrow Transpl. 2007;13:1455- 1460.
4. Benajiba L, SalvadoC, Dalle JH y col. HLA matched related- donor HSCT in Fanconi anemia patients conditioned with cyclophosphamide and fludarabine. Blood 2015;125: 417-418.
5. Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle JH y col. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. Blood. 2013;122:4279-4286.
6. Bierings M, Bonfim C, Peffault de Latour R y col. Transplant results in adults with Fanconi anemia. Br J of Hematol. 2018;180:100-109.
7. Mehta PA, Davies SM, Leemhuis T. Radiation free, alternative donor HCT for Fanconi anemia patients: result from a prospective multi-institutional study. Blood. 2017;129: 2308-2315.
8. Barbaro , Vedi A. Survival after Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients with Dyskeratosis Congenita: Systematic Review of the Literature. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22:1152-1158.
9. Fioredda F, Iacobelli S, Korthof E y col. Outcome of hematopoietic stem cell transplantation in dyskeratosis congenital. Br J of Hematology. 2018;183:110-118.
10. Ayas M, Nassar A, Hamidieh AA y col. Reduced intensity conditioning is effective for hematopoietic SCT I dyskeratosis congenital related BM failure. Bone Marrow Transplantation. 2013;48:1168-1172.
11. Gadalla Sh, Bonfim C, Carreras J y col .Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Dyskeratosis Congenita. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19:1238-1243.
12. Cesaro S, Pillon M, Sauer M y col. Long-term outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Shwachman-Diamond syndrome: a retrospective analysis and a review of the literature by the European Society for Blood and marrow Transplantation(SAAWP- EBMT). Bone Marrow Transpl. 2020;55:1884-1896.

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.

Manejo de embarazo en pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas Ph negativas: desde antes de la concepción hasta el puerperio

Management of pregnancy in patients with Ph-negative chronic myeloproliferative neoplasms: from before conception to the puerperium

Vicente Repáraz, María de los Ángeles.

Hospital Alemán

mvicente@hospitalaleman.com

MANEJO DE PATOLOGÍAS HEMATOLÓGICAS EN EMBARAZO

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 392-400
Octubre 2021

Palabras claves: embarazo, Ph negativas, JAK2+.

Keywords: pregnancy, Ph negative, JAK2+.

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas Ph negativas (NMP) tienen un pico de incidencia en la sexta y séptima década de la vida, pero pueden presentarse en mujeres de edad fértil. La trombocitemia esencial (TE) es la NMP de mayor prevalencia en mujeres jóvenes, seguida de la policitemia vera (PV) en la que se diagnostica un 15% de pacientes antes de los 40 años. Teniendo en cuenta que el diagnóstico de estas entidades es cada vez más precoz y accesible, probablemente cada vez será más frecuente encontrarnos con situaciones de embarazo o de planificación de embarazo en pacientes con estas patologías. Al riesgo de complicaciones maternas como trombosis y hemorragia vinculadas a las NMP se suman las complicaciones obstétricas como abortos espontáneos recurrentes, pérdidas fetales, retardo del crecimiento intrauterino, parto prematuro y pre-eclampsia por insuficiencia placentaria.

La evidencia con la que contamos para el manejo de estas pacientes se basa principalmente en estudios observacionales retrospectivos, de pocos pacientes y heterogéneos en cuanto a tratamientos instaurados y a las características de la población incluida. Cabe destacar que muchos de ellos son reportes de pacientes tratadas varias décadas atrás y que incluyen estándares de cuidado que se han modificado.

¿Cuál es la frecuencia de complicaciones obstétricas y maternas en NMP?

La mayoría de la literatura se refiere a pacientes con TE y en menor grado a PV con muy pocos datos de pacientes con mielofibrosis (MF).

En el año 2019 se publicó una revisión sistemática y meta-análisis que incluyó 19 cohortes retrospectivas y 3 prospectivas que registraban más de 10 embarazos cada una y en los que hubiese alguna intervención como tratamiento con aspirina (AAS), heparina o interferón. El estudio cualitativo incluyó 22 estudios con 1216 embarazos y el cuantitativo 11 estudios con resultados fetales y 10 con resultados maternos. No hubo estudios de pacientes con mielofibrosis que cumplieran los criterios de inclusión ni tampoco ensayos randomizados. Se encontró que la tasa de nacidos vivos fue de 71.1% (en 815 embarazos analizados) para pacientes con TE y 66.7% (entre 159 embarazos) para PV, ambas por debajo del valor de 80% considerado para la población sana[1].

En una revisión extensa de estudios de pacientes

con TE se evaluaron 793 embarazos en 492 mujeres, encontrándose una tasa de nacidos vivos de 68.5%, con 31.5% de abortos y 4.8% de pérdidas fetales[2], complicaciones mucho más frecuentes que las esperadas en la población general (11% y 0.43% respectivamente). Los datos de pacientes con PV y MF son más escasos. En una serie de casos de 18 embarazos con PV, en los que 7 fueron tratados con los cuidados antenatales estándares y 11 fueron tratados con estricto control de Hto por debajo de 45%, AAS, heparina de bajo peso molecular (HBPM) en dosis de profilaxis post parto por 6 semanas y seguimiento con eco doppler en semana 20-24 para detectar insuficiencia placentaria, se obtuvieron 10/11 nacidos vivos, mientras que en los embarazos sin un cuidado específico sólo hubo 1/7 nacido vivo con parto prematuro a la semana 34 por insuficiencia placentaria, con lo cual el manejo activo de estas pacientes parecería influir en los resultados[3]. Otra serie de 24 embarazos con PV, en los que se utilizó AAS en 16 casos y AAS más HBPM en 3 embarazos, la tasa de nacidos vivos fue de 15/24 (62.5%), con 5 (20.8%) abortos espontáneos y 4 (16.6%) pérdidas fetales. Dichas pérdidas ocurrieron en 2/19 con antiagregación y en 2/5 embarazos sin AAS[4].

En un análisis preliminar el proyecto prospectivo de embarazo en NMP de la *European Leukemia Net* que analizó 39 embarazos previos al diagnóstico de PV y los comparó con 70 embarazos ocurridos luego del diagnóstico, por lo que fueron tratados con AAS, HBPM como profilaxis en puerperio, flebotomías según hematocrito e interferón en 12 embarazos de riesgo, encontró que la tasa de nacidos vivos fue mayor en el segundo grupo (77% vs 49% p 0.002). En los casos en que no había aún diagnóstico de PV, las tasas de abortos (17% vs 23%) y pérdidas fetales (4% versus 8%) fueron más frecuentes. Ambos grupos tuvieron tasas similares de trombosis, con mayor cantidad de hemorragias en el segundo grupo (8 versus 1 sangrado menor y 1 sangrado mayor vs 0, p 0.036)[5].

En la cohorte prospectiva multicéntrica inglesa se publicaron resultados de 58 pacientes (47/58 TE, 5/58 PV, 5/58 MF, 1/58 no especificado) de las cuales 51/58 (88%) recibieron AAS, 24 (38%) fueron tratadas con HBPM en dosis de profilaxis, 2 (3%) en dosis de tratamiento y 8 (14%) recibieron interferón alfa. Entre los 58 embarazos (56 únicos, 2 embarazos dobles) hubo 58 nacidos vivos, 1 aborto y 1 pérdida fetal. La tasa de abortos fue de 1.7/100 embarazos (IC 95% 0.04-9.24) y la complicación obstétrica más frecuente la pre-eclampsia en 5/58 pacientes (9%). No registraron trombosis, y la hemorragia postparto se observó en 6/58 de las pacientes[6]. Aunque probablemente esté subestimada la cifra de abortos espontáneos en esta cohorte, ya que no incluyeron los centros de atención de embarazo precoz, estos resultados, junto a los del proyecto de la *European LeukemiaNet*, permiten estimar que, siguiendo protocolos de tratamiento y estándares de cuidado, es mayor la probabilidad de embarazos exitosos en la actualidad. Con respecto a complicaciones maternas, en contraste con TE, la tasa de enfermedad tromboembólica es mayor en PV (0.5% vs 2.8%) como así también la frecuencia de hemorragias (3.8% vs 1.4%) según estudios retrospectivos[3,4], ambos superiores a la frecuencia hallada en embarazos normales.

¿Podemos predecir el riesgo de complicaciones obstétricas en pacientes con NMP?

No existe consenso acerca de cuáles son los predictores de mal pronóstico en mujeres embarazadas con NMP Ph negativas. No hay relación definitiva entre el estado mutacional, complicaciones en embarazos previos, el recuento de plaquetas, de leucocitos o el valor de hemoglobina y los resultados adversos. El estudio prospectivo del Reino Unido mencionado previamente tampoco pudo establecer predictores claros de mal pronóstico[6].

Recuento de plaquetas

En pacientes con TE, la cifra de plaquetas muestra una disminución progresiva, de hasta un 40%, con respecto al valor previo al embarazo, con un nadir al momento del parto. Series retrospectivas han demostrado que este descenso es estadísticamente significativo y de mayor magnitud que en embarazos normales, con un incremento en el postparto y recuperación de los valores basales al mes del puerperio[7,8]. Sin embargo el número de casos no permite establecer una asociación entre la disminución de plaquetas y mejores resultados obstétricos. Por otro lado, se demostró en un estudio de 20 embarazos de mujeres con TE y síndrome de von Willebrand adquirido detectado al inicio del embarazo que la actividad del cofactor de ristocetina también se normalizaba en el tercer trimestre junto con el aumento del antígeno de von Willebrand y disminución de la

cifra de plaquetas[9].
Se han propuesto como mecanismos la dilución por incremento del volumen plasmático sumado a mayor depuración de plaquetas. Probablemente muchas mujeres no requieran citorreducción de acuerdo a esta evolución. Lo mismo sucede en estudios observacionales con la hemoglobina, con menor requerimiento de flebotomías en el segundo y tercer trimestre del embarazo en pacientes con PV[4,8].

Antecedente de complicaciones obstétricas en embarazos previos
La práctica habitual es definir las complicaciones obstétricas adoptando los criterios revisados de la clasificación de síndrome antifosfolípido[10]:

- tres o más abortos espontáneos antes de la semana 10 con exclusión de alteraciones hormonales o anatómicas maternas y cromosómicas paternas y maternas.
- una o más pérdidas fetales sin causa determinada (de feto morfológicamente normal) a partir de la semana 10 de gestación.
- parto prematuro de neonato normal antes de la semana 34 debido a eclampsia, pre-eclampsia o insuficiencia placentaria (oligoamnios, doppler anormal, bajo peso al nacer menor al percentil 10 de edad gestacional).

No existe acuerdo acerca del riesgo que dichos antecedentes confieren para predecir nuevos eventos en futuros embarazos. Mientras algunos estudios retrospectivos no demostraron concordancia, como los registros italianos[11,12], un estudio realizado en tres centros de Boston con 121 embarazadas con TE que tuvieron una tasa de nacidos vivos de 69% demostró que la presencia de complicaciones en embarazos previos se asoció en forma significativa a complicaciones en embarazos subsecuentes en el análisis multivariado. La incidencia de abortos espontáneos en pacientes que habían tenido un aborto espontáneo o pérdida fetal previos fue de 44%, superior a la esperada de 19% en mujeres con antecedente de 1 aborto previo sin esta patología[8]. Esto coincide con la experiencia descripta en forma retrospectiva por el grupo de la *Mayo Clinic*, quienes encontraron que la pérdida fetal previa fue un predictor adecuado de pérdidas fetales en embarazos subsecuentes (p 0.004). Señalan, además, una reducción significativa en las complicaciones en los embarazos luego del año 2008, concordante con una mayor tasa de nacidos vivos de 76% comparado con 63% previo a 2008[13].

Mutaciones *driver*
JAK2. La asociación de la mutación JAK2V617F con complicaciones obstétricas tiene resultados controvertidos. Varios estudios retrospectivos no muestran impacto[6-8,11,12], mientras que otros lograron demostrar correlación con resultados adversos, como el publicado en 2007 por Passamonti, que incluyó 62 mujeres con 103 embarazos, la mitad JAK2 positivas y donde se identificó a esta mutación como un predictor independiente de complicaciones obstétricas, (OR 2.02 IC95% 1.1-3.8; p0.01) de desarrollar complicaciones en comparación con JAK2 negativas en el modelo multivariado[14]. Un registro italiano que incluyó 122 embarazos mostró mayor riesgo de abortos y pérdidas fetales en JAK2 positivas (36% vs 8.3%)[12]. El grupo polaco de leucemias del adulto en un estudio de 50 mujeres, 34 JAK2 positivas, también describió que la mayoría de las pacientes (92%) con complicaciones portaban la mutación[15]. Un estudio retrospectivo unicéntrico en Italia que evaluó 155 embarazos en 94 mujeres con TE, de las cuales 62% eran JAK2+, 20% CALR+, 2% MPL+ y 15% triple negativas, no encontró correlación entre el estado mutacional y las complicaciones obstétricas, pero cuando restringieron el análisis a pérdidas de segundo y tercer trimestre encontraron diferencia significativa en JAK2 positivas comparadas con las JAK2 negativas (9.4% vs 0, p 0.027)[16].
Finalmente, la revisión sistemática y meta-análisis de Maze no encontró diferencias en la tasa de nacidos vivos en pacientes portadoras de la mutación JAK2 comparadas con las JAK2 negativas (OR 0.6: 95% CI, 0.4-1.1) aunque hay que tener en cuenta que no fueron evaluadas otras complicaciones obstétricas o pérdidas fetales[1].

CALR. Ha sido menos estudiado, hay pocos datos publicados. En el estudio italiano previamente descripto se evidenció en el análisis multivariado una tendencia no significativa con menor tasa de complicaciones en pacientes CALR+ (OR=0.4, 95%CI: 0.2-1.0, P=0.060), y mejoría significativa en los resultados de los embarazos luego del año 2007 comparado con embarazos previos a 2007 (OR=2.5, 95%CI: 1.1-5.4, P=0.021), demostrando, quizá, un manejo más adecuado de estas pacientes en los últimos años[16].

¿Cómo planificamos el embarazo?

Previo al embarazo

Las mujeres con NMP en edad reproductiva tienen que recibir información relacionada al aumento del riesgo de complicaciones en el embarazo, de modo que el manejo idealmente debería empezar antes de la concepción con una evaluación adecuada del estado de la enfermedad, comorbilidades, factores de riesgo cardiovascular y resultados en embarazos previos, a fin de establecer adecuadamente un plan de tratamiento y vigilancia durante el embarazo, parto y puerperio. El seguimiento debe ser multidisciplinario.

Es fundamental optimizar los valores de hemoglobina a través de flebotomías en el caso de PV y tener en cuenta que la cifra de plaquetas puede disminuir con el embarazo. Se debe evaluar el uso de tratamiento citorreductor en caso de intolerancia o imposibilidad de lograr el descenso de la hemoglobina con flebotomías o ante trombocitosis extrema.

Se sugiere suspender anagrelide o hidroxiurea 3 a 6 meses antes de la concepción en pacientes tratadas previamente por alguna razón relacionada a la NMP y rotar a interferón alfa.

Durante el embarazo

Las opciones de tratamiento incluyen el uso de AAS, HBPM y el tratamiento citorreductor.

- **AAS**

En dosis bajas se considera una droga segura y hay amplia experiencia sobre su uso en embarazo.

Es una práctica habitual en los pacientes con PV a partir de la publicación del estudio randomizado controlado ECLAP que mostró el beneficio de AAS comparado con observación en cuanto a complicaciones vasculares[17]. Es probable que estos resultados se extrapolen a otras NMP, de modo que se utiliza en TE a pesar de no estar incluidos estos pacientes en dicho estudio y no contar con estudios equivalentes. En un estudio retrospectivo observacional que evaluó el uso de AAS en pacientes con TE de bajo riesgo, se encontró menor tasa de trombosis venosa en pacientes JAK2V617F positivos que recibían AAS comparado con aquéllos no antiagregados. Sin embargo, los pacientes CALR positivos no tuvieron diferencias en la tasa de trombosis entre ambos grupos y, notablemente, más eventos de sangrados en los pacientes que recibían AAS[18]. Es importante destacar que dicho estudio no incluía mujeres embarazadas y no ha sido validado en estudios prospectivos, por lo que la recomendación es que las conductas que se toman en el embarazo no deben ser diferentes según el genotipo de la TE[19].

En pacientes embarazadas con PV series de casos retrospectivos sugieren que la AAS podría mejorar los resultados obstétricos[3,5]. En TE existen reportes de que el uso de AAS logró embarazos exitosos en mujeres con antecedente de abortos recurrentes[20-22], aunque otras series retrospectivas no lograron demostrar un impacto positivo[8,11,12,14,16], algunas de ellas limitadas por el número de pacientes. La revisión sistemática de Maze, que evaluó 11 estudios en los q se utilizó AAS con dosis variables desde 50 a 300 mg, encontró mayores tasas de nacidos vivos asociada a la antiagregación (OR 8.6 IC 95% 4-18) con respecto a los embarazos manejados sólo con observación[1].

La práctica habitual es indicar AAS en dosis de 75 mg por día. Previamente se debe excluir la presencia de un síndrome de von Willebrand adquirido en aquellas pacientes con recuentos superiores a 1.000.000/mm^3 o con clínica de sangrado.

- **HBPM**

HBPM para prevención de complicaciones trombóticas

El riesgo beneficio de utilizar profilaxis antitrombótica durante el embarazo en mujeres con NMP no está claro.

Las guías publicadas utilizan diferentes valores de riesgo absoluto al momento de evaluar dicha opción terapéutica. Algunos expertos recomiendan un riesgo de trombosis igual o mayor a 3% para justificar el uso de HBPM como profilaxis durante el embarazo y puerperio[23], mientras que en las últimas guías de 2018 de la Sociedad Americana de Hematología los expertos consideran que un riesgo por encima del 2% en embarazo y de un 1% en puerperio justificaría utilizar enoxaparina a dosis profilácticas[24].

Para evaluar el riesgo de trombosis en mujeres embarazadas con TE se realizó un meta-análisis que incluyó estudios en su mayoría retrospectivos y que no tenían como objetivos los eventos trombóticos ni hemorrágicos en su diseño. Se encontró que mujeres no expuestas a HBPM tuvieron un riesgo absoluto de enfermedad tromboembólica de 2.5% (IC95% 1.3-4.3) en el período anteparto y de 4.4% (95% CI,

1.2-9.5) post parto. Basándose en un riesgo >3% descripto previamente[23] para inicio de profilaxis, los autores sugieren utilizar HBPM sólo en el período postparto[25], lo cual coincide con las guías de la NCCN[26], aunque de acuerdo al intervalo de confianza quedarían pacientes que podrían beneficiarse con esta conducta también durante el embarazo.
Se sugiere que sólo las mujeres con antecedentes de trombosis venosa de causa hormonal, trombosis ocurridas en embarazos previos o que tengan factores de riesgo adicionales de trombosis reciban profilaxis antitrombótica durante el embarazo[24,27] y, dado el riesgo en el puerperio, todas las mujeres con NMP deberían recibir profilaxis extendida con HBPM durante 6 semanas[24-27].

HBPM para prevención de complicaciones obstétricas

El rol de la heparina utilizada durante el embarazo con el objetivo de prevenir complicaciones obstétricas por insuficiencia placentaria en mujeres con NMP no está claro. El agregado de heparina de bajo peso molecular o de heparina no fraccionada a la aspirina no fue asociado con diferencia significativa en la tasa de nacidos vivos comparada con el uso de aspirina sola o con observación en una revisión sistemática[1]. Si bien en este estudio la HBPM no disminuiría abortos recurrentes, no puede excluirse su beneficio en otras complicaciones obstétricas maternas severas como pre-eclampsia, *abruptio placentae*, RCIU o pérdida fetal. Considerando su uso histórico en otras situaciones protrombóticas asociadas a disfunción placentaria como el SAF, algunos autores la recomiendan en pacientes con antecedentes de complicaciones obstétricas[28].

Citorreducción

Indicaciones de tratamiento citorreductor:

- pacientes previamente tratadas con citorreductores por antecedente de enfermedad tromboembólica o hemorragia.
- eventos tromboembólicos durante el embarazo.
- dificultad para mantener Hto por debajo de 45% a pesar de flebotomías, intolerancia a flebotomías, o recuentos de plaquetas >1.500.000/mm3.
- es discutido el beneficio en pacientes con antecedente de complicaciones obstétricas previas sin otro factor de riesgo que justifique su uso.

Opciones de tratamiento citorreductor

Anagrelide

En modelos animales produce interrupción de la implantación y disminución de la sobrevida embrionaria y fetal con dosis muy superiores a las utilizadas en humanos (60 mg/kg/día). Se cree que podría atravesar la placenta y provocar plaquetopenia en el feto[28], sin embargo, en dos casos reportados de uso de anagrelido durante todo el embarazo en mujeres con TE, no se evidenciaron malformaciones congénitas ni plaquetopenia en el recién nacido. Uno de los embarazos culminó con un parto prematuro por pre-eclampsia en la semana 32[29,30]. Se han reportado además en la literatura 12 pacientes que utilizaron anagrelide sólo durante el primer trimestre de embarazo, 3 de las cuales tuvieron abortos voluntarios, 3 abortos espontáneos y 6 nacidos vivos a término, sin hallazgo de malformaciones ni plaquetopenia[31-34]. Sin embargo, aún no se la puede considerar como una droga segura porque los datos son insuficientes y la recomendación es suspender la droga al planificar el embarazo o rotar a interferón alfa.

Hidroxiurea

Se ha demostrado teratogenicidad en animales con alteraciones craneofaciales, espinales y en sistema nervioso central (microcefalia, hidrocefalia, cerebelo hipotrófico) con dosis muy superiores a las utilizadas en humanos administradas por vía endovenosa[35]. Se ha descripto un caso de recién nacido con malformaciones congénitas (genitales ambiguos, hemivértebras D6-D10, presencia de 11 pares de costillas y escoliosis secundaria) asociado al uso durante el primer mes del embarazo en una paciente con TE[36].
Sin embargo, existen numerosos reportes de uso en embarazo en mujeres con anemia de células falciformes, leucemia mieloide crónica (LMC) y NMP sin hallazgo de malformaciones[37]. En una serie de 31 pacientes con anemia de células falciformes, LMC y NMP expuestas a HU durante el primer trimestre, se informaron 24 nacidos vivos, 3 de ellos con displasia de cadera, dilatación renal unilateral y quiste pilonidal. Los autores interpretan que dichas malformaciones son menores, relativamente frecuentes y de difícil correlación con hidroxiurea. Además se describieron 2 casos de muerte fetal, 2 embarazos con retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) y 9 partos prematuros que, dado el diseño del estudio, no se

puede distinguir si están relacionadas a la enfermedad de base o al uso de la medicación[38].
Dado que la data es limitada y a que el potencial teratogénico es controvertido, la recomendación es suspender hidroxiurea 3-6 meses antes de planificar el embarazo.

Ruxolitinib
No hay reportes de uso de ruxolitinib en embarazo.
No existe evidencia de teratogenicidad en animales, sin embargo se ha descripto disminución de peso en 8-9% de fetos animales expuestos a dosis de 60 mg/kg/día.
Dada la limitación en los datos se desaconseja su uso en embarazo[28].

Interferón
Es considerada una droga segura en el embarazo, basado en estudios animales y en numerosos reportes en la literatura. Dado su alto peso molecular de 19 KDa no cruzaría la placenta y, de hecho, estudios farmacológicos no lo han detectado en sangre fetal ni en líquido amniótico de pacientes expuestas. No se han reportado malformaciones congénitas[39].
Un meta-análisis[1] mostró mayor tasa de nacidos vivos con interferón alfa (OR 8.05 95% IC 2.25-28.80). Sin embargo su indicación no es universal, ya que se desconoce el beneficio para pacientes sin indicación de citorreducción.
Existe menos experiencia publicada con el interferón pegilado sin que se hayan descripto alteraciones embrionarias o fetales, ni malformaciones congénitas[40]. Como es poco probable que pase la placenta y dada su mejor tolerancia, es contemplado como una opción terapéutica por la mayoría de los autores y guías de tratamiento en pacientes embarazadas o que consideran embarazo[2,26-28].

Seguimiento y controles
Durante el embarazo
- control con hemograma y plaquetas en forma mensual
- eco doppler de vasos uterinos en la semana 20. Se sabe que la pre-eclampsia y el RCIU se asocian a hipoperfusión plaquetaria. Como la impedancia del flujo en las arterias uterinas aumenta antes de que se vean los signos clínicos, se utiliza el eco doppler de arterias uterinas entre la semana 18 y 22 como test predictivo de insuficiencia placentaria[41]. En una revisión sistemática, el índice de pulsatilidad fue el mejor predictor de pre-eclampsia y de RCIU entre pacientes de alto riesgo[42]. Un índice mayor a 1.4 es considerado como positivo y en estas pacientes se recomienda escalar tratamiento y aumentar controles.

Manejo en el parto
- Algunos autores sugieren suspender AAS una semana antes del parto, en ese caso se se debería indicar HBPM en dosis de profilaxis.
- Si se desencadena el trabajo de parto en forma espontánea, suspender HBPM.
- Deben transcurrir al menos 12 horas para realizar anestesia regional en el caso de dosis de profilaxis y 24 horas si se utilizan dosis terapéuticas.
- Si se programa la inducción, administrar la última dosis de profilaxis de HBPM la noche anterior.
- Iniciar profilaxis con HBPM entre 6-12 hs luego del parto vaginal y entre 12-24 hs luego de cesárea según el estado de la paciente (al menos 4 horas después de retirar el catéter epidural).

Manejo en el puerperio
- Mantener profilaxis antitrombótica en el puerperio en forma extendida durante 6 semanas con enoxaparina 40 mg/día.
- Vigilancia de hemograma y plaquetas. Se espera que entre las 4 y 6 semanas los valores retornen a los basales.
- Considerar lactancia, teniendo en cuenta el potencial pasaje de los citorreductores a leche materna.

- Anagrelide: no hay información disponible. El prospecto de la droga recomienda no usarlo durante la lactancia y por una semana luego de la última dosis[43].
- Ruxolitinib: no existe información disponible. Como está unido en un 97% a proteínas plasmáticas, la cantidad en leche materna se estima que sería baja. El prospecto recomienda no utilizarlo durante la lactancia y por 2 semanas luego de la última dosis[43].
- Hidroxiurea: en una paciente con LMC tratada con 1.5 g/día se comprobó pasaje a leche materna en valores que representarían 6 mg/litro ± 2.3 mg (3-4 mg/día) para el recién nacido. Si bien el nivel es bajo, se desconocen sus efectos potenciales[44]. Otro estudio reciente en mujeres con anemia de células falciformes que recibían una dosis de 1 g/

día reveló que la dosis excretada es de 3.4%, equivalente a menos de 1 mg/kg/día para el lactante y, dado que las dosis utilizadas en niños con anemia falciforme son de 20-30 mg/kg/día, estarían por debajo del límite de seguridad. Por este motivo los autores concluyen en que no debería contraindicarse la lactancia[45].

- Interferón: se ha publicado que, al ser utilizado vía endovenosa en dosis altas como tratamiento de melanoma en una paciente, no se evidenciaron niveles altos en leche materna[46]. Se cree que no sería excretado dado el tamaño de la molécula en niveles altos o clínicamente relevantes como para producir daño al recién nacido por lo que puede ser considerado para utilizar durante la lactancia[41].

Conclusiones

Contamos con escasa evidencia de calidad para el manejo de nuestras pacientes. El tratamiento multidisciplinario, controlado y siguiendo estándares de cuidado desde antes del embarazo hasta después del parto, permitirán seguramente embarazos exitosos.

	AAS	**HBPM dosis preventivas**	**HBPM dosis terapéuticas**	**Citorreducción**
Pre-embarazo	Sí	No	Anticoagulación previa: rotar a HBPM	- Suspender anagrelide-hidroxiurea-ruxolitinib. - Eventualmente rotar a IFN
Embarazo	Sí	- Según riesgo individual -Evaluar riesgo/beneficio en pacientes con antecedentes de complicaciones obstétricas ya que no está descartado su beneficio - Considerar en caso de doppler con alteración obstétrica	Si indicación previa de anticoagulación o enfermedad tromboembólica en el embarazo actual	-IFN si: - indicación previa de citorreducción - Hto >45% refractario a flebotomía - plaquetas >1500000/mm3 - presencia de síndrome de von Willebrand adquirido - trombosis en embarazo actual - Evaluar en caso de antecedente de complicaciones obstétricas - Considerar en caso de doppler con alteración obstétrica
Parto	Suspender 1 semana antes y rotar a HBPM profilaxis (salvo antecedente de trombosis arterial)	Suspender 12 hs antes	Suspender 24 hs antes	IFN si: - indicación previa - Hto>45% refractario a flebotomía - plaquetas > 1500000/mm3 - presencia de síndrome de von Willebrand adquirido - trombosis en embarazo actual
Puerperio	Reiniciar	- Reiniciar a las 12 hs (al menos 4 hs luego de la extracción del catéter epidural) - Mantener por 6 semanas	Iniciar a las 24 hs según situación y hemostasia de la paciente.	
Lactancia	Sí	Sí	Sí	Discutir riesgo con la paciente. Se sugiere IFN.

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

Bibliografía

1. Maze D, Kazi S, Gupta V, Malinowski AK, Fazelzad R, Shah PS et al. Association of Treatments for Myeloproliferative Neoplasms During Pregnancy With Birth Rates and Maternal Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2019;2(10):e1912666.
2. Griesshammer M, Sadjadian P, Wille K. Contemporary management of patients with BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms during pregnancy. Expert Rev Hematol. 2018;11(9):697-706.
3. Robinson S, Bewley S, Hunt BJ, Radia DH, Harrison CN. The management and outcome of 18 pregnancies in women with polycythemia vera. Haematologica. 2005;90(11):1477-83.
4. Bertozzi I, Rumi E, Cavalloni C, Cazzola M, Fabris F, Randi ML. Pregnancy outcome and management of 25 pregnancies in women with polycythemia vera. Am J Hematol. 2018;93(9):E234-E5.
5. Griesshammer M et al. Outcome of 121 preganancies in patientes with polycythaemia vera. In: A A, editor.: EHA library; 2016.
6. Alimam S, Bewley S, Chappell LC, Knight M, Seed P, Gray G et al. Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: UK prospective cohort study. Br J Haematol. 2016;175(1):31-6.
7. Vicente A, Heller P, Bendek G et al. Real world data on obstetric and maternal complications ocurring in a cohort of patients with Ph negative myeloproliferative neoplasms: Argentinian multicentric Study. In: P H, editor. Blood2019.
8. How J, Leiva O, Bogue T, Fell GG, Bustoros MW, Connell NT et al. Pregnancy outcomes, risk factors, and cell count trends in pregnant women with essential thrombocythemia. Leuk Res. 2020;98:106459.
9. Rottenstreich A, Kleinstern G, Amsalem H, Kalish Y. The course of acquired von Willebrand syndrome during pregnancy among patients with essential thrombocytosis. J Thromb Thrombolysis. 2018;46(3):304-9.
10. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006;4(2):295-306.
11. Randi ML, Bertozzi I, Rumi E, Elena C, Finazzi G, Vianelli N et al. Pregnancy complications predict thrombotic events in young women with essential thrombocythemia. Am J Hematol. 2014;89(3):306-9.
12. Melillo L, Tieghi A, Candoni A, Radaelli F, Ciancia R, Specchia G et al. Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: A report from the Italian registry. Am J Hematol. 2009;84(10):636-40.
13. Gangat N, Joshi M, Shah S, Yogarajah M, Patnaik MM, Pardanani A et al. Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: A Mayo Clinic report on 102 pregnancies. Am J Hematol. 2020;95(5):E114-E7.
14. Passamonti F, Randi ML, Rumi E, Pungolino E, Elena C, Pietra D et al. Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V>F) mutation. Blood. 2007;110(2):485-9.
15. Sokołowska B SM, Jawniak, D et al. Pregnancy outcomes in patients with philadelphia negative myeloproliferative neoplasms – palg (polish adult leukemia group) a recent, extended retrospective analysis. EHA Library. 2020.
16. Rumi E, Bertozzi I, Casetti IC, Roncoroni E, Cavalloni C, Bellini M et al. Impact of mutational status on pregnancy outcome in patients with essential thrombocytemia. Haematologica. 2015;100(11):e443-5.
17. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. NEJM. 2004; 350:114-24.
18. Alvarez Larran, Pereira A, Guglielmelli P. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. Haematologica. 2016;101:926-31.
19. Alvarez Larran A, Sant'Antonio E, Harrison C. Unmet clinical needs in the management of CALR-mutated essential thrombocythaemia: a consensus-based proposal from the European LeukemiaNet. Lancet Haematol. 2021; 8: e658-e665.
20. Randi M, Bertozzi I, Rumi E. Pregnancy complications predict thrombotic events in young women with essential thrombocythemia. Am J Hematol. 2014;89: 306-9.
21. Lapoirie J, Contis A, Guy A, Lifermann F, Viallard JF, Sentilhes L et al. Management and outcomes of 27 pregnancies in women with myeloproliferative neoplasms. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020;33(1):49-56.
22. Griesshammer M Heimpel H, Pearson T. Essential thrombocythemia and pregnancy. Leuk Lymphoma. 1996; 22:57-63.
23. Bates S, Middeldorp S, Rodger M et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2016:41; 92-128.
24. Bates S, Rajasekhar A, Middeldorp S et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. Blood Advances. 2018; 2:3317-59.
25. Skeith L, Carrier M, Robinson SE, Alimam S, Rodger MA. Risk of venous thromboembolism in pregnant women with essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis. Blood. 2017;129(8):934-9.
26. Gerds A, Gotlib J et al. NCCN Guidelilnes. Myeloproliferative Neoplasms. Version 2021.
27. Gangat N, Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms and pregnancy: overview and practice recommendations. Am J Hematol. 2021;96:354-366.
28. Robinson SE, Harrison C. How we manage Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in pregnancy. Br J Haematol. 2020; 189:625-634.
29. Doubek M, Brychtovay Y, Doubek R et al. Anagrelide therapy in pregnancy: report of a case of essential thrombocythemia. Ann Hematol. 2004;83:726-7.
30. Alkindi S, Dennison D, Pathare A. Successful outcome with anagrelide in pregnancy. An Hematol. 2005;84: 758-9.
31. Cornet N, Vialand F, Berveiller P. Is anagrelide safe during pregnancy? J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2017; 46: 697-699.
32. Mazzucconi M, Baldacci E, Latagliata R et al. Anagrelide in Essential Thrombocythemia (ET): Results from 150 patients over 25 years by the "Ph1-negative Myeloproliferative Neoplasms Latium Group" Eur J Haematol. 2020;105: 335-343.
33. Sobas MA, Perez Encinas MM, Rabuñal Martínez MJ et al. Anagrelide treatment in early pregnancy in a patient with JAK2V617F-positive essential thrombocythemia: case report and literature review. Acta Haematol. 2009;122: 221-2.
34. Wright CA, Tefferi A. A single institutional experience with 43 pregnancies in essential thrombocythemia. Eur J Haematol. 2001;66:152-9.
35. Rodriguez Vazquez L, Martí J. An Animal Model for Assessing the Effects of Hydroxyurea Exposure Suggests That the Administration of This Agent to Pregnant Women and Young Infants May Not Be as Safe as We Thought. Int J Mol Sci. 2018; 19: 3986.

36. Perez Encinas M, Bello JL, Perez Crespo S et al. Familial myeloproliferative syndrome. Am J Hematol. 1994;46:225-9.

37. Thauvin-Robinet C, Maingueneau C, Robert E et al. Exposure to hydroxyurea during pregnancy: a case series. Leukemia. 2001;15: 1309-11.

38. Gwer S, Onyango K. Prevalence and incidence of congenital anomalies amongst babies born to women with sickle cell disease and exposed to hydroxyurea during pregnancy: a systematic review protocol. JBI Database System Rev Implement Rep. 2018 May;16(5):1135-1140.

39. How J, Hobbs G. Use of Interferon Alfa in the Treatment of Myeloproliferative Neoplasms: Perspectives and Review of the Literature. Cancer. 2020;12:7.

40. Beauverd Y, Radia D, Cargo C et al. Pegylated interferon alpha-2a for essential thrombocythemia during pregnancy: outcome and safety. A case series. Haematologica. 2016; 101: e182-4.

41. LLurba E, Carreras E, Gratacos E et al. Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. Obstet Gynecol Int. 2009; 2009: 275613.

42. Cnossen J, Morris R, ter Riet G et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. CMAJ. 2008;178: 701-11.

43. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006–2020 Jul 20.

44. Sylvester R, Lobell M, Teresi M. Excretion of hydroxyurea into milk. Cancer. 1987;60:2177-2178.

45. Ware RE, Marahatta A, Ware J et al Hydroxiurea exposure in lactation a pharamcokinetics study (HELPS) J Pediatr. 2020 222: 236-239.

46. Kumar A, Hale T, Mock RE. Transfer of interferon alfa into human breast milk J Hum Lact. 2000;16:226-8.

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.

Trombocitopenia en el embarazo

Thrombocytopenia in pregnancy

Korin, Jorge

Consultorios Hematológicos. Buenos Aires. Argentina.

Jkorin2009@hotmail.com

MANEJO DE PATOLOGÍAS HEMATOLÓGICAS EN EMBARAZO

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 401-408
Octubre 2021

Palabras claves: trombocitopenia,
embarazo,
Internet.

Keywords: thrombocytopenia,
pregnancy,
Internet.

Resumen

La trombocitopenia puede registrarse en hasta un 10% de los embarazos de curso normal. Si bien tiene menor incidencia que la anemia, suele originar una alarma frecuentemente infundada en el equipo obstétrico y en la gestante, pero en ocasiones es el primer signo de una complicación de relevancia clínica para la madre y el feto. Lamentablemente, la consulta casi refleja a páginas de Internet antes de la consulta al hematólogo no contribuye a clarificar esa diferencia pronóstica y suele incrementar la ansiedad materna. En esta revisión se analizan las etiologías más frecuentes de un bajo recuento plaquetario en la gestación. Su clasificación según momento evolutivo del embarazo, grado de disminución de la cifra plaquetaria y presencia o ausencia de síntomas acompañantes ayuda a una rápida discriminación de la causa y a precisar su relevancia y la eventual estrategia terapéutica para esta entidad.

Abstract

Thrombocytopenia may be observed in up to 10% of normal pregnancies. Although less frequent than anemia, it often produces an unsubstantiated alarm in the obstetric team and in the pregnant woman. However, sometimes it can be the first sign of a relevant complication for both mother and fetus. Unfortunately, an almost immediate consult to web pages before an appointment with the Hematology consultant does not contribute to clarify the prognostic differences of a low platelet count and worsens the maternal anxiety. In this paper the more frequent etiologies of thrombocytopenia in pregnancy are reviewed. A classification taking into account the time of pregnancy when it is diagnosed, the severity of the platelet drop, and the accompanying symptoms helps to a quick discrimination of the cause, its relevance and the eventual need of therapeutic tools for this entity.

Introducción

Recuentos plaquetarios menores a 150.000/ul pueden observarse hasta en 10% de los embarazos de curso normal. Generalmente no se acompaña de manifestaciones hemorrágicas ni de síntomas que sugieran que la citopenia es la primera manifestación de una complicación severa de la gestación. Sin embargo, un dato anormal de laboratorio suele ser interpretado como peligroso y provocar angustia y temor en la mujer gestante. Es el hematólogo el profesional encargado de hacer un diagnóstico apropiado, frecuentemente por descarte de otras enfermedades de pronóstico más serio, que exigen indicar medicaciones con efectos indeseables y que pueden no ser necesarias.

Caso clínico.

Susana G, de 38 años, primigesta, sin antecedentes de salud relevantes, profesión psicóloga, realiza un examen de control con su obstetra en semana 30ª de un embarazo sin complicaciones, con exámenes de laboratorio normales durante el primer trimestre y por el que sólo ha recibido ácido fólico en las primeras 12 semanas de gesta. Estudios normales de perfusión placentaria y tamaño y peso fetal en percentilo 50°. Ella nota que el recuento plaquetario que muestra el análisis realizado (105.000/ul) está resaltado como fuera del rango normal y sin jerarquizar que no tiene anemia ni fórmula leucocitaria anormal (no tiene por qué jerarquizar lo que es normal), llama inmediatamente a su obstetra quien le indica que solicite una consulta conmigo. El turno otorgado por mi secretaria se extiende a dos semanas de la fecha actual y la paciente exige un sobreturno rápido. Vuelve a llamar a su obstetra quien le dice que tratará de comunicarse en forma personal conmigo para acelerar la consulta. Le explico que el caso no parece una urgencia pero que, en vista de la ansiedad de Susana, la veré en 48 hs como una cita especial. Concurre a la consulta con facies desencajada, refiriendo insomnio en las últimas dos noches después de haber leído varias páginas WEB sobre el tema, algunas de tipo profesional, con terminología que no comprende pero que la asusta, y otras como www.natalben.com que en la primera página de "plaquetas bajas en el embarazo" señala en forma textual: *Si las plaquetas están muy bajas, no sólo corre peligro la madre, con posibles sangrados, sino también el feto que lo puede hacer dentro de su cerebro (hemorragia ventricular) con todas las consecuencias desastrosas que puede acarrear (parálisis cerebral, ceguera, sordera...).*

Primer paso:

Confirmación de la existencia y nivel de la trombocitopenia y reaseguro materno sobre la benignidad de la situación.

Un simple frotis de sangre periférica constituye un arma ideal para iniciar la toma de cartas en este asunto. Confirmada por la anamnesis la ausencia de antecedentes personales de hemorragia y de plaquetas bajas halladas en forma incidental previamente, así como de antecedentes familiares de plaquetopenia y la ausencia de síntomas actuales o de exposición a nuevos fármacos, procedo a observar la imagen al microscopio. ¿Qué diagnósticos aporta el procedimiento?

¿Seudotrombocitopenia por EDTA?

¿Patología combinada en series eritroide y mieloide?

¿Sospecha de leucemia aguda?

¿Sospecha de déficit de factores de maduración?

¿Sospecha de trombocitopenias hereditarias? ¿Macroplaquetas -Cuerpos de Döhle en PMN?

¿Probable enfermedad viral?

¿Microangiopatía?

Sin evidencias de estas entidades, y calculando un recuento más cercano a 120.000/ul, observo cuál es el laboratorio que ha informado la plaquetopenia pues, conozco algunos en mi área de trabajo que, por deficiente calibración del *Coulter*, suelen informar recuentos plaquetarios más bajos que no se corroboran con un frotis de sangre periférica.

Segundo paso:

¿Dónde puede estar situado el mecanismo de plaquetopenia?

Diariamente nacen y mueren 10^{11} plaquetas para mantener un nivel muy superior al necesario para los requerimientos hemostáticos. El propósito o la utilidad de tener en forma estable plaquetas entre 150.000/ul y 450.000/ul permanecen desconocidos hasta ahora. El número plaquetario depende del balance entre 1) biogénesis megacariocítica en médula ósea, regulada por trombopoyetina y otros factores de crecimiento, citoquinas y un conjunto de genes esenciales para la megacariocitopoyesis y su adecuada proliferación, endorreduplicación, ubicación en la médula ósea y producción de proplaquetas, 2) la

senescencia plaquetaria por apoptosis regulada por el balance Bcl-Bak y por el grado de desialización de grupos galactosa de las glicoproteínas de membrana plaquetaria, y 3) un consumo y secuestro en bazo o hígado que puede acelerarse por mecanismos inmunes, citotoxicidad dependiente o no de complemento, activación de coagulación o exceso de multímeros de alto PM de factor von Willebrand.

Tercer paso:
Lista de etiologías en trombocitopenia y embarazo. Se dividen en aquéllas específicas de la gestación y las que ocurren también fuera de ella aunque algunas puedan tener mayor incidencia durante la gravidez.
Tabla 1. Etiologías en trombocitopenia y embarazo[1]
Más productivo que una enumeración de causas, puede resultar la frecuencia hallable de esas etiologías según el trimestre de embarazo que esté cursando una paciente y el nivel de plaquetas mayor o menor a 100.000/ul
Tabla 2. Frecuencia de etiologías según trimestre del embarazo y severidad de la plaquetopenia[2]
También ayuda al diagnóstico de la causa probable si la trombocitopenia se acompaña de otros síntomas de una patología general (fiebre, ictericia, dolor abdominal, convulsiones, etc.) o cuadro hemorragíparo, el que es raro con recuentos por encima de 30.000 plaquetas/ul.

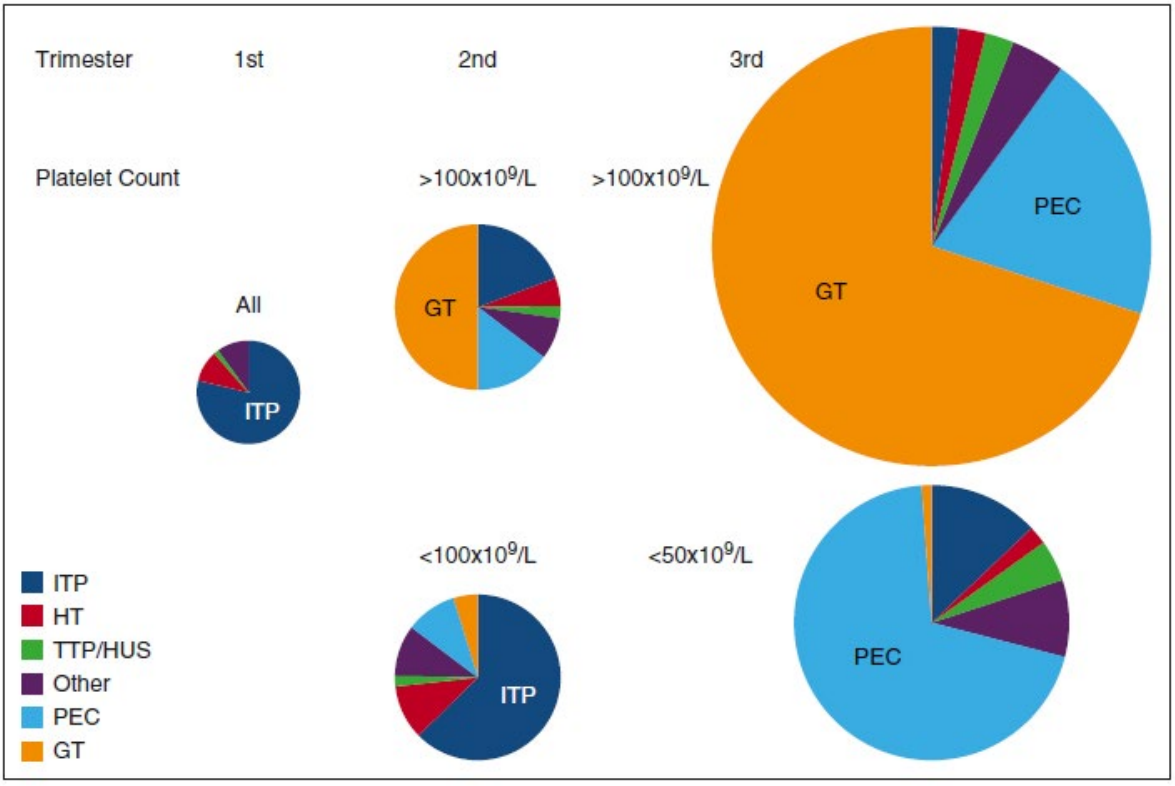
Trombocitopenia gestacional: es el diagnóstico más probable por representar 75% de las etiologías en algunas series[3]. Es más frecuente en embarazos gemelares y aparece hacia el segundo trimestre, sin ningún elemento diagnóstico que lo certifique y es siempre asintomática. Raramente los recuentos son menores a 75.000/ul. Se atribuye a hemodilución, menor producción y mayor recambio plaquetario. Post parto se corrige espontáneamente hacia la segunda semana. Si el diagnóstico diferencial con trombocitopenia inmune es crucial por valores cercanos a 50.000/ul que pueden complicar el manejo obstétrico del parto, un tratamiento de prueba con corticoides o gamma-globulina no es efectivo en esta patología.
Le explico a Susana que en principio éste es su diagnóstico. Su mirada me dice que no me cree y que necesita certezas que la dejen tranquila. Le explico la ley de Ockham o de la parsimonia *(Pluralitas non est ponenda sine necessitate)* (No busques cosas raras cuando la explicación es sencilla). Se va de la consulta con un pedido de nuevo recuento plaquetario para dentro de 15 días.

Microangiopatías trombóticas del embarazo: el segundo lugar en frecuencia para trombocitopenia en embarazo lo ocupan las microangiopatías trombóticas, sintomáticas y con un 20% de las causas de trombocitopenia. La tabla 3 resume las características

Tabla 1. Trombocitopenias hereditarias

Etiologías	
Específicas del embarazo	No específicas *y que ocurren con mayor incidencia en embarazo*
Trombocitopenia gestacional	Trombocitopenia inmune primaria
Pre-eclampsia/ eclampsia	Trombocitopenia inmune secundaria Virosis, LES, Anticuerpos antifosfolípidos
Sindrome HELLP	Microangiopatías trombóticas *PTT, SUH atípico*, SUH típico
Hígado graso agudo	SMP, SMD, aplasia medular
Coagulación intravascular diseminada Abruptio placentario, Feto muerto y retenido	Coagulación intravascular diseminada por sepsis
	Drogas
	Hiperesplenismo
	Trombocitopenias hereditarias *VWD IIB*

Tabla 2. Etiologías según momento de diagnóstico y magnitud de la trombocitopenia.



GT: trombocitopenia gestacional, PEC: preeclampsia /HELLP. ITP: trombocitopenia inmune primaria

Tabla 3. Microangiopatías trombóticas del embarazo. En cursiva algunos elementos útiles para el diagnóstico diferencial

Microangiopatías trombóticas del embarazo				
Clínica	**Pre-eclampsia/ HELLP 6:100 20%**	**PTT 1:200000**	**aSUH 1:25000**	**Hígado graso agudo 1:10000**
Hipertensión	+++	+	+	++
Síntomas SNC	+/++	+++	+	+
Síntomas abdominales	+	++	+	+++
Trombocitopenia	+/++ *(>50)*	+++ *(<20)*	+*(<100)*	+
Creatinina > 2	+/++	+/++	+++	++/+++
TGO/TGP/ Bi	+	-/+	-/+	+++ *Hipoglucemia Deficit ATIII*
CID	-/+	-	-	+++
LDH	+	+/+++	+/++	+++
Microangiopatía	+	+/+++	+/++	+
ADAMTS 13	Normal	*<10% 3er trimestre*	*>20% post parto*	*>30%*

En rojo los elementos más importantes para el diagnóstico diferencial.

principales de estas patologías exclusivas de la gestación. La interrupción del embarazo por cesárea suele ser suficiente para controlar preeclampsia y HELLP, las más frecuentes. Corticoides en HELLP aumentan el recuento plaquetario y disminuyen la LDH y transaminasas elevadas, mejorando la diuresis en la madre y la maduración pulmonar en el feto de pre-término. Luego de corticoides se debe proceder a la cesárea en forma inmediata en caso de eclampsia, edema agudo de pulmón, coagulación intravascular, hipertensión incontrolable, sufrimiento fetal, feto no viable o abruptio placentario. Es discutible la necesidad de transfusión de plaquetas para realizar la cesárea si el recuento es menor a 50.000/ul. La cesárea puede diferirse en caso de embarazo de más de 33 semanas, crecimiento fetal menor al 5° percentil, oligohidramnios severo, reversión del flujo de fin de diástole en arteria umbilical, ruptura prematura de membranas o disfunción renal significativa[4,5]. La preeclampsia es el más frecuente de estos cuadros con microangiopatía trombótica (6% de los embarazos) y en el 20% unida con S. HELLP. Su acompañante más importante es la hipertensión. Entre los diagnósticos diferenciales a mencionar está la PTT[6,7], también más frecuente en el tercer trimestre como la anterior, con trombocitopenia más severa, compromiso neurológico, microangiopatía conspicua, elevación de LDH y descenso marcado de ADAMTS 13. El siguiente cuadro es el SUH atípico más frecuente en el puerperio, con más compromiso renal y mayor nivel de ADAMTS 13 que la PTT. Finalmente el hígado graso agudo[8] que tiene más sintomatología abdominal, hipoglucemias, CID con déficit de ATIII y mayor preservación de ADAMTS 13. Una revisión que se recomienda al lector particularmente interesado en estas patologías microangiopáticas ha sido publicado por la Dra. Scully[9].

Trombocitopenia inmune: es el siguiente diagnóstico en frecuencia , ya sea *de novo* (1/3) o reactivada por el embarazo (2/3). Generalmente sintomática con púrpura sólo con recuentos menores a 30.000/ul. Considerando todas las etiologías es responsable de apenas el 3% de las trombocitopenias, pero en el primer trimestre y con recuentos menores a 50000/ul es la causa más probable. Complica a 1 cada 1000 embarazos. Si la paciente cursa PTI previo con dificultades para obtener cifras seguras de plaquetas y recibe medicación que no puede emplearse en embarazo se debe sugerir postergar el propósito de gestar. En cambio, en un PTI en remisión parcial o completa, especialmente sin tratamiento, no hay contraindicación para embarazo. En forma similar a la trombocitopenia inmune fuera de la gestación, se debe tratar sólo con hemorragia o con recuentos menores a 20.000/ul, excepto a fines del tercer trimestre donde alcanzar valores mayores a 30.000/ul permiten indicar un parto vaginal sin complicaciones[10,11]. En el caso de cesárea programada la cifra deseable de plaquetas es 50.000/ul y para anestesia epidural, 70.000/ul. Para el parto el agregado de ácido tranexámico puede ser de utilidad para disminuir el riesgo de sangrado. Se debe evitar en lo posible el empleo de corticoides durante el embarazo, ya que se asocia a diabetes e hipertensión gestacional, ruptura prematura de membranas, abruptio placenta y paladar hendido en el feto. En caso de necesidad, emplear las dosis más bajas posibles de prednisona en lugar de dexametasona por menor pasaje transplacentario. En las pacientes que requieran tratamiento durante los primeros trimestres debería considerarse en primer término dosis repetidas de gamma globulina EV y de no obtener adecuada respuesta agregar dos bolos de 1 gramo de metilprednisolona. La decisión de esplenectomía sólo es válida para los casos refractarios y durante el segundo trimestre. Drogas que se pueden emplear en embarazadas son azatioprina, ciclosporina A y rituximab (esta última produciendo linfocitopenia prolongada en el neonato). Todas ellas con categoría C. Contraindicadas: micofenolato, fostamatinib y danazol. Por su empleo frecuente fuera de la gestación y la posibilidad de que una mujer con PTI que reciba agonistas de receptor de trombopoyetina (TPO Ra) quede embarazada, romiplostim y eltrombopag se consideran con mayor extensión. Un estudio reciente, multicéntrico y retrospectivo[12], describe el empleo off-label en 15 embarazadas con trombocitopenia inmune (eltrombopag=8 y romiplostim = 7) con un tiempo de exposición medio de 4.4 semanas para preparación al parto en 58% de ellas y 3 como continuación de segundas líneas de tratamiento previas al embarazo. No se observaron fenómenos tromboembólicos maternos ni neonatales. Sólo hubo 1 caso de trombocitosis neonatal y el recuento plaquetario obtenido fue satisfactorio en el 77% de los casos. Estos datos sugieren que si bien hay contraindicación por escasa evidencia, en casos

necesarios, antes del parto y por períodos cortos, podrían indicarse. Obviamente más estudios al respecto son necesarios. En el caso de eltrombopag, de pasar a la leche materna, probablemente quede antagonizado por el contenido en calcio de ella, de manera que no sería activa en el lactante. No hay hasta ahora relatados alteraciones en la organogénesis en fetos cuyas madres recibieron TPO Ra después del primer trimestre[13]. Respecto a la trombocitopenia neonatal, el 15% de los neonatos cuyas madres padecen trombocitopenia inmune nacen con menos de 100.000 plaquetas /ul y sólo el 4% con menos de 20.000/ul. Esta complicación no es predecible. Los únicos factores de riesgo son antecedente de que haya ocurrido en embarazo previo de esa madre y una PTI refractaria que haya requerido esplenectomía. El riesgo de hemorragia intracraneana es menor al 1.5% y similar al de complicaciones por cordocentesis. No se debe realizar de rutina este último procedimiento para obtener recuentos fetales intraútero. El parto debe decidirse sobre indicaciones maternas obstétricas. Es de buena práctica hacer recuento plaquetario en cordón durante el parto y diariamente hasta el día 5 porque en presencia de anticuerpos maternos el nadir plaquetario puede ser tardío. Si el recuento neonatal es menor a 50.000/ul, se recomienda solicitar ultrasonido transcraneano. Si el recuento es menor a 10.000/ul debe descartarse trombocitopenia aloinmune neonatal concomitante que tiene un pronóstico y tratamiento diferente.
Etiologías varias con menos del 1% de frecuencia para la asociación trombocitopenia-embarazo:

Infección reciente por HIV: 1.5% de las mujeres testeadas como positivas y con alta carga viral están embarazadas. Esta situación es más frecuente en solteras, co-habitantes con pareja masculina HIV+ que suele tener una diferencia etaria mayor de 5 años con la gestante[14]. El hematólogo puede ser el primer profesional que detecte esta infección al estudiar una gestante trombocitopénica o ser consultado por eventuales toxicidades de la terapia antiretroviral instituida para negativizar la carga viral y prevenir la transmisión materno-fetal. Como miembro del equipo de salud deberá insistir en lograr máxima adherencia a las combinaciones prescriptas por Infectología. Una revisión reciente del tema para el lector interesado es sugerida aquí[15].

Infección reciente por arbovirus: dengue, zika y chikungunya[16] pueden afectar a la mujer gestante produciendo cuadros sintomáticos con artralgias, mialgias, eritema y prurito que acompañan a la trombocitopenia más complicaciones multiorgánicas en casos severos. Zika en particular puede producir microcefalia fetal en una infección durante la gestación y tiene transmisión sexual.

Infección reciente por herpes virus: además de síndromes mononucleósicos con eventual trombocitopenia inmune secundaria en la madre, estos virus pueden infectar placenta y fetos provocando desde pérdidas de embarazo a trastornos de crecimiento intrauterino o secuelas neurosensoriales, cataratas, microcefalia y trastornos psiquiátricos en el producto de la concepción. Una excelente revisión de este tema se sugiere al lector que quiera profundizarlo[17].
Sepsis y trombocitopenia durante el embarazo: en forma similar a la mujer no gestante, las sepsis en embarazo se acompañan frecuentemente de trombocitopenia. En UCI la sepsis es responsable de 2 de cada 3 cuadros de plaquetopenia. Sus mecanismos son:1) consumo por sobre-regulación de CD63, CD62P, CD31, CD40, TLR-4 y PAR-1, desequilibrio factor von Willebrand / ADAMTS-13 y producción de micropartículas, 2) menor trombopoyesis medular y 3) toxinas bacterianas que aumentan la apoptosis plaquetarias degradando bcl-XL, aumento de IgG asociado a plaquetas y desialisación por neuraminidasas[18,19]. Cambios fisiológicos en la mujer embarazada deben ser tenidos en cuenta para la evaluación de una presunta sepsis gestacional y se muestran en la tabla 4.

Trombocitopenia inducida por drogas o alimentos: éstas son de curso agudo y sintomático, con descenso brusco del recuento plaquetario. No son particularmente frecuentes en el embarazo. Los agentes responsables más frecuentes a ubicar por el interrogatorio son quinina (del agua tónica), lupines, sulfas, diclofenac, vancomicina y paracetamol[20].

Trombocitopenias hereditarias: el agregado de mecanismo dilucional en la gravidez puede potenciar trombocitopenias leves pre-existentes y observables en varios miembros de una familia, con variada expresión clínica. Se pueden dividir por el

Tabla 4. Cambios fisiológicos durante el embarazo[18]

Sistema	Cambios basales	Impacto fisiológico
Cardiovascular	Disminución de tensión arterial Aumento de frecuencia cardíaca y volumen minuto	Mayor riesgo de hipoperfusión en sepsis Enmascaran signos de sepsis
Gastrointestinal	Menor tono esofágico y retraso en vaciamiento gástrico	Mayor riesgo de neumonía aspirativa y de aspiración en intervenciones sobre vía aérea
Génito-urinario	Menor pH vaginal	Mayor riesgo de corioamnionitis
Hematológico	Mayor volumen plasmático Leucocitosis Mayor síntesis de factores I, VII, VIII, IX, X, XII y vWF	Anemia fisiológica y trombocitopenia gestacional. Enmascaramiento de sepsis Mayor facilidad para CID y tromboembolismo venoso
Respiratorio	Aumento del volumen corriente sin taquipnea Menor volumen residual por ascenso diafragmático	Hipocarbia Más rápida desaturación
Urológico	Aumento de filtrado glomerular Dilatación ureteral	Enmascaramiento de flujo renal en sepsis Mayor facilidad para pielonefritis

tamaño plaquetario en macrotrombocitopenias o normo-microtrombocitopenias. Cada una de ellas puede afectar sólo plaquetas o constituir un síndrome por afectación de otros órganos. Su desarrollo no puede realizarse aquí por la extensión del tema. Para el lector interesado se recomienda una excelente revisión reciente[21]. Un grupo particular lo constituyen las alteraciones de vWD IIB y VWD plaquetario, de herencia autosómica dominante y que pueden ser exclusivamente sintomáticos durante el embarazo por el aumento fisiológico de esa molécula anormal durante el embarazo[22]. El vWD IIB es una ganancia de función por mutación en exón 28 del FvW, el vWD plaquetario se produce por ganancia de función en las repeticiones ricas en leucina de GPIbα y el síndrome de plaquetas Montreal por mutación V1316M en el FvW.

Conclusión del caso clínico: Susana volvió a los 15 días con un recuento de plaquetas estable, menos angustiada pero con una inquietud que reveló al final de la consulta. La mejor amiga de su cuñada tenía trombocitopenia asociada a una trombofilia cuando estuvo embarazada. ¿Ella no tendría lo mismo? Yo no le había pedido estudios de trombofilia. Logré disimular mi orgullo herido por su desconfianza y le expliqué que lo que me relataba era un síndrome antifosfolípido y que eso tenía fácil detección por el laboratorio si ella deseaba descartarlo aunque su embarazo que proseguía normal no lo indicaba. El siguiente control reveló plaquetas de 110.000/uL y negatividad de los anticuerpos en cuestión y del inhibidor lúpico . El parto fue a término por vía vaginal con un RN de 3.200 kg con plaquetas normales y un hemograma 15 días después demostró 180.000 plaquetas. En agradecimiento a mi modesta intervención, el segundo nombre del bebé es Jorge.

El miedo y el desconocimiento provocan desconfianza. Es nuestra tarea estar bien informados para explicar de forma inteligente, sin paternalismos pero con el afecto que alivia y acompaña de un modo que nuestro rival, el Dr. Google, jamás podrá brindar.

Conflictos de interés: El autor ha recibido honorarios por conferencias y participación en el Comité asesor del Laboratorio Novartis por eltrombopag

Bibliografía

1. McCrae KR. Thrombocytopenia in Pregnancy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010; 397-402.
2. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in Pregnancy. Blood. 2017; 130: 2271-2277.
3. Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6715 deliveries. Am J Obstet Gynecol. 1990; 162: 731-734.
4. Chu Lam MT, Dierking E. Intensive Care Unit issues in eclampsia and HELLP syndrome. Int J Crit Illn Inj Sci. 2017;7 : 136-141.
5. Weiner E, Schreiber L, Grinstein E et al. The placental component and obstetric outcome in severe preeclampsia with and without HELLP syndrome. Placenta 2016 ; 47: 99-104.
6. Fakhouri F, Scully M, Provot F et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. Blood. 2020; 136: 2103-2117.
7. Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: Differential diagnosis. Pregnancy Hipertens. 2018; 12: 29-34.
8. Nelson DB, Byrne JJ, Cunningham FG. Acute fatty liver of pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2020; 63: 152-164.
9. Scully M. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Microangiopathy in Pregnancy. Semin Thromb Hemost. 2016; 42(07): 774-779.
10. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. Blood. 2013; 121: 38-47.
11. Bauer ME, Arendt K, Beilin Y et al. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Interdisciplinary Consensus Statement on Neuraxial Procedures in Obstetric Patients With Thrombocytopenia. Anesthesia & Analgesia. 2021; 132: 1531-1544 .
12. 12. Michel M, Ruggeri M, Gonzalez-Lopez TJ et al. Use of thrombopoietin receptor agonists for immune thrombocytopenia in pregnancy: results from a multicenter study. Blood. 2020; 136: 3056-3061.
13. Agarwal N, Mangla A. Thrombopoietin receptor agonist for treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy: a narrative review. Ther Adv Hematol. 2021; 12: 1-17.
14. Woldesenbet S, Kufa-Chakezha T, Lombard C et al. Recent HIV infection among pregnant women in the 2017 antenatal sentinel cross-sectional survey, South Africa: Assay-based incidence measurement. PLOS ONE. 2021 Apr 14; 16 :e0249953 DOI: 10.1371.
15. Bailey H, Zash R, Rasi V et al. HIV treatment in pregnancy. Lancet HIV. 2018; 5 e457-67.
16. Vouga M, Chiu YC, Pomar L et al. Dengue, Zika and chikungunya during pregnancy: pre- and post-travel advice and clinical management. J of Travel Med. 2019; 1-13.
17. Racicort K, Mor G. Risks associated with viral infections during pregnancy. J Clin Invest. 2017; 127: 1591-1599.
18. Wu X, Li Y, Tong H. Research Advances in the Subtype of Sepsis-Associated Thrombocytopenia. Clin Appl Thromb Haemost. 2020; 26: 1-7.
19. Bridwell RE, Carius BM, Long B et al. Sepsis in pregnancy: Recognition and Resucitation. West J Emerg Med. 2019; 20: 822-832.
20. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation and management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009 : 153-158.
21. Nurden AT, Nurden P. Inherited thrombocytopenias: history,advances and perspectives. Haematologica. 2020; 105: 2004-2019.
22. Freson K. Hyperactive GPIb-von Willebrand factor interaction as cause of thrombocytopenia: altered platelet formation versus clearance. Haematologica. 2019; 104: 1297-1299.

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.

Embarazo parte de la vida en leucemia mieloide crónica. Su manejo en la era de los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK).

Pregnancy part of life in CML. Your management in the ITK era.

Moiraghi, Beatriz

Hospital JM Ramos Mejía CABA Bs As Argentina

beatrizmoiraghi@hotmail.com

MANEJO DE PATOLOGÍAS HEMATOLÓGICAS EN EMBARAZO

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 409-415
Octubre 2021

Palabras claves: leucemia mieloide crónica, embarazo, inhibidores de tirosina quinasa.

Keywords: chronic myelogenous leukemia, pregnancy, tyrosine kinase inhibitors.

Resumen

Desde la introducción de la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI), la leucemia mieloide crónica (LMC) ha pasado de ser una enfermedad fatal a una enfermedad controlable y con una sobrevida similar a la de la población general. Por este motivo es cada vez más frecuente que las pacientes más jóvenes manifiesten la posibilidad de concebir y necesitan un plan de tratamiento más personalizado según el grado y la respuesta molecular en el momento de concebir, si son hombres, o quedar embarazadas, si son mujeres.

El manejo de pacientes embarazadas con leucemia mieloide crónica es un desafío. Algunos de los factores que deben tenerse en cuenta incluyen la etapa del embarazo, el estado de la enfermedad y el grado de exposición al fármaco. El tratamiento de una paciente que ha sido diagnosticada durante el embarazo requiere un enfoque diferente en comparación con una paciente que queda embarazada durante el tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI). El leuco aféresis y el interferón e hidroxiurea son opciones en esta situación, debido al potencial teratogénico de los inhibidores de la tirosina quinasa. Se debe tener en cuenta la seguridad y los riesgos relacionados tanto con el paciente como con el producto, así también como importantes cuestiones culturales, éticas y psicosociales. Existe evidencia de que los ITK no son inocuos en este caso. Se han reportado malformaciones graves en recién nacidos expuestos a estas drogas durante la gestación, por lo cual su uso se encuentra prohibido.

El manejo de una paciente que se diagnostica durante el embarazo es distinto al de una paciente ya diagnosticada que se embaraza bajo tratamiento con ITK. La mejor situación es poder planificarlo en respuesta molecular completa (RMC) con suspensión del tratamiento previo a la concepción.

Abstract

Since the introduction of tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy, chronic myeloid leukemia (CML) has evolved from a fatal disease to a controllable disease with a survival similar to that of the general population. For this reason, it is increasingly common for younger patients to express the possibility of conceiv-

ing and need a more personalized treatment plan according to the degree and molecular response at the time of conceiving, if they are men, or become pregnant, if they are women. Management of pregnant patients with chronic myeloid leukemia is challenging. Some of the factors that need to be considered include the stage of pregnancy, the state of the disease, and the degree of exposure to the drug. Treatment of a patient who has been diagnosed during pregnancy requires a different approach compared to a patient who becomes pregnant during treatment with a tyrosine kinase inhibitor (TKI).

Leukoapheresis and interferon and hydroxyurea are options in this situation due to the teratogenic potential of tyrosine kinase inhibitors. Safety and risks related to both the patient and the product must be considered, as well as important cultural, ethical and psychosocial issues. There is evidence that ITKs are not safe in this case. Serious malformations have been reported in newborns exposed to these drugs during pregnancy, for which their use is prohibited.

The management of a patient who is diagnosed during pregnancy is different from that of a patient already diagnosed who becomes pregnant under treatment with TKI; the best situation is to be able to plan it in complete molecular response (CMR) with suspension of treatment prior to conception.

Introducción

Durante la última década, hemos sido testigos de avances en el conocimiento de la biología y el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC).

Los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) son un grupo de fármacos dirigidos, a la fusión recombinante constitucionalmente activa de la tirosina quinasa, proteína (p210-p190 BCR-ABL) derivada de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, y responsable del desarrollo clínico de la leucemia mieloide crónica (LMC)[1-4]. El desarrollo de la terapia dirigida a moléculas con inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) ha cambiado fundamentalmente el resultado de esta enfermedad. El tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa es ahora el estándar de tratamiento en pacientes con LMC y ha mejorado drásticamente la sobrevida a largo plazo en la mayoría de los pacientes (estudio IRIS)[5]. Los pacientes que logran una respuesta molecular mayor (MMR) después de 2 años de tratamiento con imatinib(5-6), dasatinib nilotinib o bosutinib[6] tienen tasas de sobrevida comparables a las de la población general. El éxito del tratamiento con los inhibidores de la tirosina quinasa ha dado lugar a una respuesta molecular duradera y a la posibilidad de una esperanza de vida normal, por lo que ahora es oportuno abordar aspectos de la calidad de vida como la fertilidad, el embarazo y la planificación familiar.

La CML es más común en adultos mayores, más en hombres que en mujeres (2:1). Los hombres de Europa representan el 53,7% de todos los pacientes. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 55 años, pero aproximadamente el 50% de los pacientes tienen menos de 50 a 55 años, por lo que pueden ser considerado en edad reproductiva[7]. En los países en desarrollo parece que la edad media de la población es menor y varía de 37[8] a 46 años[9], más de una década más joven en comparación con la edad reportada en Europa y también en EEUU. (mediana de edad 64 años, CML SEER 18).

Los pacientes varones que intentan concebir no tienen ninguna limitación en el uso de inhibidores de la tirosina quinasa, mientras que se debe fomentar la anticoncepción eficaz en todas las pacientes femeninas, debido al riesgo de complicaciones fetales después de la exposición al fármaco. En una paciente femenina se debe planificar el embarazo y suspender la terapia con ITK, mientras que se deben considerar los riesgos individuales cuando ocurre un embarazo no planeado. El embarazo en la LMC presenta desafíos terapéuticos y de manejo específicos para la paciente y el médico. A pesar de los recientes avances en el tratamiento, todavía tenemos pocos datos sobre la seguridad de los inhibidores de la tirosina quinasa durante el embarazo y su efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, existe un motivo de preocupación y una mayor conciencia después de la aparición de una variedad de malformaciones congénitas raras y abortos espontáneos en asociación con la terapia con ITK[10-11]. Cuando una paciente queda embarazada mientras recibe terapia con ITK, la dificultad radica en equilibrar el riesgo para el feto de continuar la terapia con el riesgo para la paciente de interrumpir el tratamiento y perder potencialmente la respuesta óptima a la enfermedad. Se debe asesorar a todas las parejas sobre los riesgos asociados con el embarazo mientras reciben terapia con inhibidores de la tirosina quinasa[12]. Éste es un aspecto esencial en la atención al paciente y, con frecuencia, los médicos no lo enfatizan lo suficiente. En el momento

del diagnóstico, se les debe informar sobre las opciones de fertilidad que están disponibles, como la crio preservación de semen, la recuperación y almacenamiento de ovarios u ovocitos y la crio preservación de embriones en vista del posible efecto perjudicial de los inhibidores de la tirosina quinasa sobre la fertilidad y la función gonadal. La recomendación dada a las pacientes que planean un embarazo difiere según la respuesta de su enfermedad a la terapia con ITK, que es el factor pronóstico más importante en la LMC. La recomendación dada a las pacientes que planean un embarazo difiere según la respuesta de su enfermedad a la terapia con ITK.

Prácticamente no existen pautas aceptadas sobre las opciones terapéuticas para estos pacientes. Confiamos en que las Guías y Recomendaciones sean útiles para los profesionales ante estas situaciones durante el tratamiento de LMC y la gestación[13-14].

ITK en modelo animal

Estudios preclínicos de fertilidad y embriotoxicidad en machos o ratas y ratones hembra informados en el prospecto de ITKs parece mostrar que las drogas no son gonadotóxicas, pero pueden ser teratogénicas. Una primera especulación sobre esa información es que los animales machos pueden concebir de forma segura durante la exposición a los inhibidores de la tirosina quinasa sin problemas en términos de implante y el desarrollo del embrión. Aunque no todos los inhibidores de la tirosina quinasa tienen la misma inhibición fuera del objetivo de otras tirosinas quinasas y estos efectos pueden interferir con la reproducción y función de los órganos y el desarrollo embriofetal.

Efectos de los ITK en el embarazo. Teratogénesis.

Los ITK son considerados categoría D en el embarazo por la US Food and Drug Administration (FDA), es decir que existe evidencia de riesgo fetal humano[16]. Se han observado malformaciones congénitas en los recién nacidos de mujeres que recibieron ITK en el embarazo, por lo que su uso está prohibido, en particular en el período de organogénesis. Las malformaciones descriptas son: el cierre prematuro de las suturas craneales, craneosinostosis, hemivértebras, anomalías del hombro, defectos de las cavidades cardíacas, agenesia renal, hipoplasia pulmonar, hidrocefalia, meningocele, onfalocele y exónfalos.

La incidencia de esta última anomalía fue 100 veces mayor que lo habitual. Las anomalías congénitas producidas por los ITK estarían relacionadas a su mecanismo de acción. Se sabe que algunas de sus funciones serían importantes en el desarrollo gonadal, fetal y en la implantación[16].

Tanto el c-kit como miembros de la familia de los receptores de factores de crecimiento (por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico), participan en el desarrollo y la angiogénesis placentaria. La inhibición del receptor de tirosina quinasa PDGFR α, parecería ser responsable, entre otros, de anomalías graves como espina bífida oculta, defectos en las cavidades cardíacas, onfalocele, anomalías renales, urogenitales e hipoplasia pulmonar, tal como fue demostrado en experimentos con ratones[16].

En los animales no estaría afectada la fertilidad. Sin embargo, cuando a las ratas machos se les administro imatinib a una dosis correspondiente a la dosis humana de 200 a 600 mg/día (20 a 60 mg/kg), se observó menor peso testicular y una reducción de la movilidad de los espermatozoides con dosis más altas[16].

En ratas hembras, imatinib administrado 14 días antes del apareamiento y 6 días después de la concepción, no afectó la fertilidad.

Se observaron diferentes etapas de maduración. Sin embargo, los efectos sobre la gestación diferían según la dosis administrada: una dosis ≥45 mg/kg presentó una mayor pérdida pos implante. Cuando el imatinib se administró durante la organogénesis a 100 mg /dosis de kg (correspondiente a 1000 mg en humanos) indujo efectos teratogénicos principalmente relacionados con la formación del cráneo y los huesos (anencefalia, encefalocele, huesos frontales ausentes o reducidos y huesos parietales ausentes). No se observó pérdida fetal con la dosis. ≤ 30 mg. Imatinib y sus metabolitos fueron ampliamente excretado en la leche (Novartis: folleto de imatinib).

Escenarios posibles de diagnóstico LMC y manejo posterior acorde

Deben considerarse tres situaciones:

1. pacientes con LMC que planean un embarazo.
2. pacientes con LMC y que no planean un embarazo.
3. cuando la enfermedad se diagnostica durante el embarazo.

Pacientes con LMC que planean un embarazo

Una paciente dispuesta a concebir que ha logrado y

mantenido una respuesta óptima según los criterios de la ELN de 2013/2020[14-15] es una buena candidata para la planificación de su embarazo y para suspensión del ITK (TFR). Aunque ELN sugiere que la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa nunca debe suspenderse, se han realizado múltiples estudios (protocolos de investigación) se incluyeron pacientes en RMC (RM4.0 y RM4.5 o mejor) El ensayo STIM mostró que aproximadamente el 40% de los pacientes mantuvieron niveles indetectables de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)[17], mientras que si sólo se consideran los pacientes que pierden RMM, este porcentaje aumenta a casi el 60%[18], la mayoría de las recaídas ocurren dentro de los primeros 6 meses después de interrumpir el tratamiento. Datos similares han sido confirmados por otros estudios sobre imatinib y también con ITK de segunda generación[19]. Pacientes que pierden la RMM que reinician el tratamiento con el mismo ITK usado antes, no progresaron ni desarrollaron mutaciones de BCR-ABL y todos permanecieron sensibles al nuevo tratamiento.

De manera constante, el 40-50% de los pacientes no recaen y permanecen libre de tratamiento[20,28]. Por el contrario, los pacientes en MMR estable, no RMC, tienen menos posibilidades de mantener la respuesta molecular lograda cuando se interrumpe la terapia.

Se sugiere que un embarazo debería ser planeado sólo después del alcanzar una RMC estable, y que se ha alcanzado a partir de los 18-24 meses. Se recomienda una visita con un obstetra-ginecólogo para pruebas previas a la concepción, estudios de fertilidad, ultrasonido y planificación[25]. La terapia debe suspenderse inmediatamente antes o inmediatamente después de la concepción (de la sospecha de embarazo).

Existen controversias respecto al tiempo que debe transcurrir entre la interrupción del tratamiento y la concepción. Abruzzesse y col. sugieren que el tratamiento debe ser suspendido 7 a 10 días después de la ovulación y antes de la implantación[10,11,22]. Otros autores como Apperley y Milojkovic recomiendan que los ITK sean suspendidos antes de la ovulación, al principio del ciclo menstrual, teniendo en cuenta que el tiempo de depuración de la droga es de aproximadamente 7 días[10,22]. Todos los ITK deben ser evitados en el período de organogénesis (días 31 a 71 post- menstruación, semanas 5 a 13)[10].

Para evitar el contacto con residuos de fármaco también mínimos en tejidos o espacio extracelular (89% de dasatinib ya que su activo los metabolitos se eliminan en 10 días, los demás inhibidores de la tirosina quinasa en 3-8 días), sugerimos suspender el tratamiento en el momento de la ovulación y monitorear la gonadotropina coriónica humana subunidad beta, reiniciando tratamiento si ocurre el ciclo menstrual. Todos los fármacos deben evitarse durante la organogénesis y realizar monitoreo molecular Q-PCR (IS) cada 3 meses. Si se pierde la RMM, se puede considerar uso de IFN.

El tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa debe evaluarse sólo si se produce una recaída hematológica (> 50.000 leucocitos) independientemente del tratamiento con IFN, o si no se tolera el IFN y, como ya se ha recomendado, sólo cuando el embarazo esté en el **segundo y tercer trimestre**. Se podría indicar hidroxicarbamida/hidroxiurea[21] en algunas ocasiones y, si se utiliza, debe ser debe administrada durante un período corto de tiempo para reducir recuentos de leucocitos o plaquetas y siempre en segundo y tercer trimestre de embarazo.

Pacientes con LMC y que no planifican embarazo

Si una paciente durante el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa queda embarazada, aunque se le aconseje utilizar un método anticonceptivo eficaz, debe interrumpir inmediatamente el tratamiento. Si no se conoce el período de concepción, la ecografía puede indicar la semana de gestación y el progreso del embarazo, determinando también el riesgo de exposición fetal.

El tipo de ITK I utilizado también es importante, considerando los diferentes riesgos de teratogénesis, siendo menor para nilotinib y muy alto para dasatinib.

Se debe vigilar cuidadosamente el embarazo por los posibles riesgos, amniocentesis con dosis de α-feto proteína para defecto del tubo.

Cuando la enfermedad se diagnostica durante el embarazo

Dada la variedad de escenarios, la decisión del inicio o el retraso del tratamiento de la LMC depende del recuento leucocitario inicial en estas circunstancias de diagnóstico simultáneo de LMC y embarazo

La posibilidad de progresión de LMC sin tratamiento específico con ITK debe ser tomado en consideración, la mayoría de los casos pueden justificar terapia

cuando se diagnostica leucemia mieloide crónica al principio del embarazo y se espera el parto después de varios meses.

El control de glóbulos blancos y plaquetas durante el embarazo es primordial, ya que sabemos que los controles adecuados de estos recuentos son importantes para evitar problemas obstétricos y complicaciones en el parto.

En general, para la LMC diagnosticada durante el embarazo, tales decisiones, incluida la elección de la terminación o continuación del embarazo, debe juzgarse individualmente[22].

Al riesgo protrombótico habitual propio del embarazo (debido al aumento fisiológico de factores hemostáticos, proteínas protrombóticas y la obstrucción al flujo venoso) se suma la elevación del recuento plaquetario, lo que resulta en que la trombosis siga siendo la causa más frecuente de morbilidad materna. Sin embargo, el curso de la enfermedad no parece ser afectado por el embarazo[26].

La naturaleza del tratamiento utilizado debe tener en cuenta la etapa gestacional. Para pacientes en el primer trimestre, idealmente se deben evitar todos los medicamentos cito reductores, y un primer trimestre libre de tratamiento sería ideal. Si el recuento de glóbulos blancos es > 100×109/L, la leucocitaféresis puede ser útil para reducir inmediatamente el recuento de glóbulos blancos y permitir que el embarazo proceda sin otra intervención. No es eficaz para inducir reducciones sostenidas en el recuento de plaquetas. Uso de aspirina o heparina de bajo peso molecular puede ser necesaria si el recuento plaquetario es muy alto, por ejemplo >600×10⁹/L. Se puede usar interferón, pero puede proporcionar una cinética de la reducción de la carga tumoral muy lenta.

Para los pacientes que se presentan en el segundo y tercer trimestre, el consejo es similar, aunque el riesgo de anomalías congénitas es mucho menor, ya que la organogénesis está bien establecida.

El tratamiento puede no ser necesario si los recuentos de glóbulos blancos se mantienen bajos. Se podría indicar hidroxicarbamida/hidroxiurea[21] en algunas ocasiones y, si se utiliza, debe ser debe administrado durante un período corto de tiempo para reducir recuentos de leucocitos o plaquetas.

Se puede utilizar IFN sin peligro para el feto durante el embarazo, después del tercer trimestre[23]. En teoría, el imatinib puede introducirse después de la 15ª semana (punto de maduración placentaria y formación de órganos críticos) debido a la limitada transferencia placentaria, pero no es recomendado por el patrocinador Novartis. Aunque se puede considerar el nilotinib, los inhibidores de la tirosina quinasa de segunda generación deben evitarse hasta después del parto.

Se debe tener cuidado de no inducir citopenias especialmente en el momento del parto.

Para pacientes que se presentan en fase acelerada (AP) o BC (crisis blástica), el riesgo para la madre de retrasar el tratamiento es mayor. Debe tenerse en cuenta interrumpir el embarazo, especialmente en fases avanzadas de LMC si ésta se diagnostica en el primer trimestre, y se debe iniciar de inmediato el tratamiento con quimioterapia combinado con ITK, las combinaciones de esteroides/ITK pueden ser factibles y más seguro en BC linfoide.

Pueden presentarse raras excepciones de enfermedad avanzada (CB) que se puede retrasar el tratamiento quimioterápico, dar a luz al bebé antes, e iniciar el tratamiento. Se debe brindar asesoramiento cuidadoso a los padres sobre estos temas.

Lactancia

De los experimentos realizados en animales y los datos obtenidos en humanos, se sabe que el imatinib y sus metabolitos, los ITK de segunda generación, el IFN- α y la hidroxiurea son excretados en la leche materna, por eso la lactancia se encuentra contraindicada cuando la madre está bajo tratamiento[10-12,16,22]. Las drogas quimioterápicas difieren en su concentración en la leche materna, y aunque la toxicidad neonatal no se conoce con precisión, sería aconsejable evitar la lactancia materna por un período de 2 semanas o más después de la administración de las mismas[12].

Sería importante que, si fuera posible, las pacientes amamanten los primeros 2 a 5 días para que provean a los recién nacidos el calostro, teniendo en cuenta sus múltiples beneficios y los pocos días de retraso para reanudar el tratamiento. La decisión de continuar o no con la lactancia debería tomarse de acuerdo a la respuesta/status de la enfermedad (resultados de la RQ-PCR), la valoración de los riesgos y la preferencia de la paciente. Se podría considerar la continuación en caso de RMM. Al reiniciar, se utiliza el mismo ITK usado previo a su suspensión por embarazo[22-27].

Experiencia internacional y resultados de embarazo en mujeres tratadas con ITK.

Diecinueve mujeres concibieron mientras recibían ITK, lo que resultó en 29 embarazos (20 no planificados y 9 planificados). Uno de estos embarazos fue un embarazo gemelar no planeado. En el momento en que quedaron embarazadas, habían recibido ITK durante una mediana de 45 meses (rango, 6 a 120 meses) en fase crónica (FC) de LMC. La edad media de las gestantes fue de 31 años (rango, 27 a 43 años) [24].

En esta serie, todas las pacientes interrumpieron el inhibidor de la tirosina quinasa tras la confirmación del embarazo o interrumpió su terapia para la planificación familiar. La principal preocupación de este enfoque es el impacto potencialmente negativo de la interrupción del tratamiento y por esto afectar al control de la enfermedad, sobre todo cuando el embarazo no fue planeado.

Por supuesto, al suspender el ITK en este último escenario resultó en una pérdida transitoria de respuestas en el 47% de los casos en su mayoría que se manifiesta como un aumento transitorio en la transcriptos BCR ABL durante el embarazo, pero que después del parto al reiniciar tratamiento con el mismo ITK recuperaron respuestas moleculares en forma rápida.

En esta serie es importante destacar que ninguno de los pacientes se transformó a fase acelerada durante el embarazo y la única paciente que progreso a fase blástica fue la que recibió terapia con interferón durante el embarazo. Por lo tanto, concluyen que una intervención mínima o ninguna, es segura para la madre.

La mejor respuesta molecular antes del embarazo impacta de forma positiva a la hora de la interrupción del ITK.

El aumento transitorio en los niveles de transcriptos no parecería impactar en la recuperación posterior al parto y al reinicio del ITK de la respuesta molecular y la clave está en el control estricto durante el embarazo para asegurar la no progresión de la enfermedad, tomando medidas apropiadas en caso de que esto suceda[24-27].

Conclusión

Los ITK modificaron el tratamiento de pacientes con LMC, que se ha convertido en una enfermedad con larga sobrevida y buena calidad de vida, similar a la de la población general y sana, por lo que el manejo de los pacientes debería contemplar su estilo de vida y los deseos de descendencia. La planificación familiar en pacientes con LMC más jóvenes tratados crónicamente con ITK se ha convertido en un desafío cada vez mayor. Por lo tanto, la educación del paciente es primordial y debería ser planificada desde el inicio de la terapia.

Se puede considerar la introducción del ITK durante el tercer trimestre y definitivamente tan pronto como sea posible después del parto. En el caso de pacientes hombres no es necesario interrumpir el tratamiento con ITK para la concepción. Para las mujeres, el manejo de la LMC depende del estadío de la enfermedad y el momento en que el embarazo ocurre. No se establecieron aún criterios sistematizados para el tratamiento en esta situación. Resulta importante y necesario el reporte de casos para obtener datos concretos que contribuyan en la toma de decisiones. En la era de las terapias dirigidas, las respuestas moleculares profundas alcanzadas con el uso de ITK permitirían programar embarazos con un menor riesgo de pérdida de respuesta ante su suspensión transitoria (durante el embarazo).

El abordaje de esta situación difícil resulta un desafío, por lo que es fundamental que el trabajo del hematólogo sea en conjunto con el grupo obstétrico, minimizando así los riesgos para el bebé y la madre.

Conflictos de interés: La autora declara haber recibido honorarios por parte de NVS, BMS, Pfizer, Pint Pharma, Raffo y Takeda por concepto de conferencias en las que ha participado.

Bibliografía

1. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myeloid leukaemia in mice by the p210 bcr-abl gene of the Philadelphia chromosome. Science. 1990;247:824-830.
2. Heisterkamp N, Stephenson JR, Groffen J et al. Localization of the c-abl oncogene adjacent to a translocation break point in chronic myelocytic leukaemia. Nature. 1983;306:239-242.
3. Deininger MWN, Goldman JM, Lydon N et al. The tyrosine kinase inhibitor CGP57148B selectively inhibits the growth of BCR-ABL positive cells. Blood. 1997;90(9):3691-3698.
4. Marley SB, Deininger MWN, Davidson RJ et al. The tyrosine kinase inhibitor STI571, like interpheron-a preferentially reduces the capacity for amplification of granulocyte-macrophage progenitors from patients with chronic myeloid leukemia. Exp Hematol. 2000;28:551-557.
5. Deininger MW, O'Brien S, Guilhot F et al. International randomized study of interferon vs ST1571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly-diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CMLCP) treated with imatinib (abstract). Blood. 2009;114(22):1126.
6. Talpaz DM. STI-571 in chronic myelogenous leukaemia. Br J Haematol. 2002; 119:15-24. 11. Abruzzese E, Breccia M, Latagliata R. Second-generation tyrosine kinase inhibitors in first-line treatment of chronic myeloid leukaemia (CML). BioDrugs. 2014 Feb;28(1):17-26. Erratum in: BioDrugs. 2014 Jun;28(3):325.
7. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. Leukemia. 2015 Jun;29(6):1336-1343
8. Bansal S, Prabhash K, Parikh P. Chronic myeloid leukemia data from India. India J Med Paediatr Oncol. 2013 Jul-Sep;34(3):154-158.
9. Şahin F, Saydam G, Cömert M et al. Turkish chronic myeloid leukemia study: retrospective sectional analysis of CML patients. Turk J Haematol. 2013 Dec;30(4):351-358
10. Elisabetta Abruzzesea, Malgorzata Monika Trawinskaa, Paolo de Fabritiisa and Michele Baccarani Management of pregnant chronic myeloid leukemia patients. Expert Review of Hematology. 2016 http://dx.doi.org/10.1080/17474086
11. Ault P, Kantarjian H, O'Brien S et al. Pregnancy among patients with CML treated with imatinib. JCO. 2006; 24:1204-1208.
12. Abruzzese E, Scortechini AR, Gugliotta G et al. Gimema registry of conception/pregnancy in adult patients diagnosed with chronic myeloid leukemia (CML) treated with tyrosine kinase inhibitors (TKIs). Blood. 2014; 124:1806.
13. 13. Baccarani M, Cortes J, Pane F y col.: Chronic myeloid leukemia: An update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2009; 27 (35): 6041-6051.
14. 14. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G et al. European LeukemiaNet recommendations for the manage- ment of chronic myeloid leukemia 2013.Blood. 2013; 122(6):872-884.
15. Hochhaus A, Baccarani M, Hehlmann R et al. European Leukemia Net 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020;34:966-984.
16. Nurmio M, Toppari J, Zaman F et al. Inhibition of tyrosine kinases PDGFR and C-Kit by imatinib mesylate interferes with postnatal testicular development in the rat. Int J Androl. 2007;30(4):366-376.
17. Mahon FX, Rea D, Guilhot J et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: The prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. Lancet Oncol. 2010; 11:1029-1035. 58.
18. Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. J Clin Oncol. 2014; 32:424-430
19. Ross DM, Branford S, Seymour JF et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. Blood. 2013; 122:515-522.
20. Ellin Berman, Brian J Druker and Richard Burwick Chronic Myelogenous Leukemia: Pregnancy in the Era of Stopping Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Clin Oncol. 2018 Apr 20;36(12)1250-1256.
21. Yadav U, Solanki SL, Yadav R. Chronic myeloid leukemia with pregnancy: Successful management of pregnancy and delivery with hydroxyurea and imatinib continued till delivery. J Cancer Res Ther. 2013 Jul-Sep;9(3):484-6.
22. Chelysheva E, Abruzzese E, Rea D et al. Chronic myeloid leukemia diagnosed during pregnancy: therapy, outcomes and follow-up. Blood 2018; 132(Suppl. 1):abstract 4255.
23. Brojeni PY, Matok I, Bournissen FG et al. A systematic review of the fetal safety of interferon alpha. Reprod Toxicol. 2012; 33: 265-268.
24. Rita Assi, Hagop Kantarjian, Michael Keating. Management of chronic myeloid leukemia during pregnancy among patients treated with a tyrosine kinase inhibitor: a single-Center experience. Leukemia Lymphoma. 2020; https://doi.org/10.1080/10428194.2020.184967221)
25. Pavlovsky C, Giere I, Van Thillo G. Planned Pregnancy in a Chronic Myeloid Leukemia Patient in Molecular Remission. Hindawi Publishing Corporation. Case Reports in Hematology. 2012;2012:1-4.
26. Milojkovic D and Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. Blood. 2014;123(7): 974-984.
27. Aguerre Laura, Moiraghi Beatriz. Leucemia mieloide crónica y embarazo en la era de las terapias blanco-moleculares Chronic myelogenous leukemia and pregnancy in the era of targeted therapies. Hematología. 2016;20(3).
28. Hughes TP, Clementino NCD, Fominykh M et al. Long-term treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia after second-line nilotinib: ENESTop 5-year update. Leukemia. 2021 Jun;35(6):1631-1642.

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.

Preguntas abiertas en el tratamiento de primera línea del linfoma T periférico

Peripheral T-cell Lymphoma: open questions in the first -line treatment choice

Mahuad, Carolina

Hospital Alemán, Buenos Aires

Cmahuad@hospitalaleman.com

SESION EHA - SAH
NUEVAS TERAPIAS EN LINFOMAS DE CÉLULAS T

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 416-422
Octubre 2021

Palabras claves: linfomas T periféricos, linfomas de células T maduras, tratamiento.

Keywords: peripheral T-cell lymphoma, mature T-cell lymphoma, treatment.

Introduction

Los linfomas T periféricos (PTCL) representan un grupo de entidades muy heterogéneas entre sí. Su baja prevalencia, las características de las células T y su biología misma han hecho dificultosa su caracterización en profundidad. Probablemente éstas son algunas de las razones que han conducido a que diferentes entidades se agruparan a fin de obtener conclusiones y tomar decisiones terapéuticas. Y probablemente ésta sea la razón de la falta de avances significativos en el manejo de los PTCL y, consecuentemente, su pronóstico desfavorable. En el universo de las patologías oncohematológicas, pocas neoplasias tienen desenlaces peores que los PTCL.

En los próximos párrafos intentaremos identificar las dificultades actuales en el diagnóstico y tratamiento de los PTCL, así como los interrogantes aún presentes en el tratamiento de primera línea de estas entidades.

¿En qué aspectos reside la dificultad diagnóstica?

Los PTCL son entidades poco frecuentes y presentan variaciones geográficas significativas. Al igual que su contraparte B, los linfomas T conforman un gran grupo de entidades, tanto de comportamiento indolente como agresivo. Se estima que aquéllas originadas en linfocitos T maduros representan el 5% de todos los LNH diagnosticados en Estados Unidos[1,2]. Dentro de las indolentes, la micosis fungoide es la más frecuente, siendo las entidades que conforman los PTCL más agresivos (Tabla 1), y foco de este artículo, los PTL-NOS, el PTCL nodal con fenotipo T-helper folicular (TFH) y el linfoma anplásico (ALCL). Los estudios epidemiológicos estiman una incidencia en Estados Unidos de 10-15.000 casos nuevos por año. Se estiman 15.000 oncohematólogos trabajando activamente en ese país. Si se asumiera una distribución equitativa de los casos, cada profesional vería un único caso nuevo al año[3]. Esta frecuencia baja de casos hace que sean entidades en las que no se piense, dado que no se ven. En Estados Unidos los PTCL más comunes son el PTCL NOS (34% de los casos reportados), el linfoma T angioinmunoblástico (AITL) (14%) y el ALCL, dividido en su variante ALK-positiva (9%) y ALK-negativa (15%)[3]. En Asia los PTCL o linfomas

NK/T representan el 20% de todos los linfomas no Hodgkin, representando la leucemia/linfoma asociada a HTLV el 25% y los linfomas NK/T extranodales asociados a EBV el 22.4%[3].

Los PTCL son entidades muy heterogéneas. En la última clasificación revisada de la WHO 2017 se han reconocido 29 subtipos diferentes. Estas neoplasias son derivadas de un repertorio diverso de células T post-tímicas (maduras) y linfocitos NK, subestimando el hecho de que existen muchas y diversas vías que pueden conducir a la malignización de estas células. En esta nueva clasificación fueron introducidas las neoplasias T nodales con origen en el linfocito T-*helper* folicular (TFH), siendo el AITL el subtipo de TFH más estudiado. Sin embargo hasta el 40% de los PTCL-NOS pueden compartir características clínicas y patológicas del fenotipo TFH[4].

El conocer la célula de origen es crítico para poder apreciar las diferencias biológicas y clínicas entre estas neoplasias. Sobre todo, en los PTCL identificar la célula de origen es muy complejo y, a la fecha, poco comprendido[2]. Estas células nacen en la médula ósea, transitan el rearreglo genético del receptor T en el timo y eventualmente emergen como células T maduras, las cuales presentan además un repertorio diverso. Es así que la diversidad de los PTCL es tal, como la diversidad de células T maduras pasibles de malignización.

Desde el punto de vista anatomopatológico, para definir el grupo TFH se requiere la expresión de al menos dos de 3 antígenos asociados a este fenotipo, dentro de los que se incluyen PD1, CD10, BCL6, CXCL13, ICOS, SAP y CCR5. Dentro de las anomalías genéticas recurrentes asociadas, se encuentran mutaciones en modificadores epigenéticos *(TET2, IDH2, DMNT3A)*, RHOA y genes asociados al receptor T *(PLCG1, CD28, VAV1, FYN)*[4].

Dentro de los PTCL-NOS no TFH, diferentes perfiles de expresión génica y microRNA han permitido delinear dos subgrupos adicionales: aquéllos con expresión de *GATA3* y los que presentan incremento en la expresión de *TBX21*. Este último grupo se caracteriza por alteraciones que comprometen la metilación del DNA, mientras que el grupo GATA3 se asocia a mal pronóstico, vinculado a la pérdida o mutación de genes supresores tumorales dentro de los que se encuentran *TP53, PTEN, PRM1, CDKN2A/B* y ganancias en los oncogenes *STAT3, REL y MYC*[4]. Estos grupos se adicionan a otros subtipos previamente caracterizados por la célula de origen, dentro de los que se incluyen el ALCL, la leucemia/linfoma T del adulto y el PTCL γ/δ[4,5].

Incluso los ALCL ALK-negativos nos enfrentan en la actualidad a la necesidad de profundizar el conocimiento molecular, lo cual podría conducir a la toma de decisiones terapéuticas. Dentro de este grupo de linfomas, la presencia del rearreglo recurrente de *DUSP22-IRF4* (30% de los casos), *TP63* (8% de los casos) (mutuamente excluyentes) determinados por FISH o su doble negatividad, impactan en el pronóstico[6]. Pedersen y colaboradores corroboraron los resultados al respecto publicados por Parrilla-Castelar y colaboradores (Figura 1)[2,6].

El mejor conocimiento y la capacidad de delineación de la célula de origen y sus vías mutacionales han permitido reducir de alguna manera el grupo de PTCL-NOS (diagnóstico tacho de basura) y comenzar a pensar en estrategias terapéuticas más dirigidas a las vías alteradas en estos linfomas. Los agentes inmunomoduladores y modificadores epigenéticos se adaptan más como estrategia terapéutica para los subtipos TFH, mientras que los inhibidores PI3K,

Tabla 1. Clasificación WHO 2016 de los PTCL agresivos.

PTCL-NOS
Linfomas nodales con fenotipo TFH, incluyendo AITL
ALCL, ALK+ y ALK-
Leucemia/linfoma T del adulto (aguda y linfomatosa)
Linfoma extranodal NK/T, tipo nasal
Linfoma T intestinal: asociado a enteropatía y TCL monomórfico enpiteliotrópico
Linfoma T hepato-esplénico
Linfoma T citotóxico epidermotrópico primario cutáneo CD8+
ALCL asociado a implantes mamarios

los agentes hipometilantes, activadores o transductores de JAK, así como los agentes inhibidores de los activadores de transcripción JAK/STAT, tendrían un mejor rol en los subtipos genéticos GATA3 y TBX21[1].

¿Son adecuados los predictores pronóstico que utilizamos?

En los últimos 20 años se han realizado numerosos esfuerzos para establecer y validar factores clínicos y biológicos que pudieran utilizarse como variables predictoras del desenlace de los PTCL[4,7,8]. En ellos se han confirmado como variables predictoras de mal pronóstico el ECOG malo, el compromiso extranodal, la enfermedad avanzada, voluminosa, el ki67 y la LDH elevada, todas variables asociadas con un impacto negativo en la supervivencia global.

El IPI fue validado en PTCL. Sin embargo, dado que la separación de grupos de riesgo no es clara, se realizaron esfuerzos para definir índices pronóstico específicos para PTCL: PIT, PIT modificado[4] y, recientemente, surgió un nuevo modelo a partir de la recolección prospectiva de datos del registro internacional de linfomas T (*T-Cell Project*)[8].

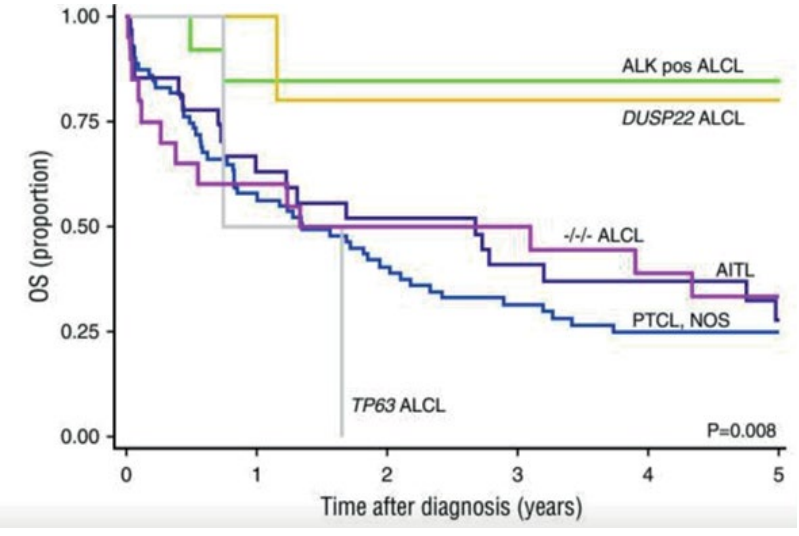
El IPI ha demostrado ser un buen predictor pronóstico para los ALCL ALK+. Sin embargo ha sido menos útil en otros subtipos como el AITL, EATL, linfoma T hepatoesplénico y linfomas NK/T extrandodales[7]. Es por ello que se han realizado esfuerzos que han establecido índices específicos para EATL y linfomas NK/T. A pesar de la validación formal de los mismos, la precisión de todos estos índices para pronosticar el desenlace de los PTCL sigue siendo subóptima.

Ante la expansión del conocimiento molecular en estas patologías, el reconocimiento de su heterogeneidad biológica y clínica, y probablemente a la incorporación de nuevos biomarcadores, incluso la información metabólica aportada por PET-TC, podrán jugar un rol importante en la toma de decisiones en estas entidades, del mismo modo que han ocurrido en los últimos años en otros escenarios clínico-patológicos.

Heterogeneidad como principal dificultad en la elección del estándar terapéutico: ¿qué evidencia apoya los estándares terapéuticos actuales?

La principal dificultad que enfrenta la elección de estándares de cuidado en el manejo de los PTCL es la inmensa heterogeneidad que manifiestan estas entidades. Por otro lado, debemos tener presente que, hasta la fecha, ninguno de los estándares con los que contamos fueron desarrollados específicamente para el tratamiento de los PTCL. Cuando se estableció el CHOP como tratamiento estándar para los LNH, dicho estudio incluyó tanto neoplasias B como T, siendo patologías radicalmente diferentes y éstas últimas, subrepresentadas en dicho estudio[9]. En este ERC *(National High Priority Study in Aggresive Lymphoma)*, fase 3, que incluyó 899 pacientes con linfomas agresivos en estadío avanzado y/o linfomas de alto grado (incluyendo histologías

Figura 1. Supervivencia global en pacientes con PTCL en función de histología y presencia de rearreglos moleculares DUSP22 y TP63 en ALCL ALK-. Pedersen y col[6]



de LNH B y T), los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con 1 de 4 regímenes, incluyendo CHOP o regímenes con mayor densidad de dosis con inclusión de metotrexato, leucovorina, doxorrubicina, ciclofosafmida, vincristina y prednisona más bleomicina (MACOP-B); combinando prednisona, doxorrubicina, ciclofosfamida y etopósido más citarabina, bleomicina, vincristina, metotrexate y leucovorina (ProMACE-CytaBOM); o metotrexato con combinación de bleomicina, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina y dexametasona (m-BACOD) [9]. El criterio de inclusión en este estudio se limitó a pacientes con diagnóstico de linfoma agresivo, siendo la mayoría LNH-B. En este ensayo no hubo diferencia entre los 4 esquemas comparados. La SG a 3 años fue del 52% (50% para los grupos ProMACE-CytaBOM y MACOP-B, 52% para m-BACOD y 54% para CHOP; p=0.90). No hubo beneficio para ningún subgrupo con la intensificación de los regímenes, por lo cual CHOP se mantuvo como el mejor tratamiento y estándar terapéutico para pacientes con LNH de alto grado en estadío avanzado[9]. Es de suponer que si este estudio hubiera sido desarrollado sólo para PTCL, ampliamente subrepresentados, es muy probable que el desenlace hubiera sido diferente.

A pesar del peor desenlace de los regímenes basados en antraciclinas en los PTCL respecto de los linfomas B agresivos, tales regímenes, particularmente el CHOP, han persistido en el tiempo como estándar terapéutico. Abbouyabis y colaboradores[10] realizaron un meta-análisis en 2011 acerca de las tasas de RC y SG en pacientes con diagnóstico de PTCL. En el mismo, las tasas de RC alcanzadas con regímenes basados en antraciclinas oscilaron entre el 36% en los linfomas T asociados a enteropatía (EATL) y 66% en los ALCL. La SG a 5 años para los diferentes subtipos de PTCL osciló entre el 20% para los EATL y 57% para los ALCL, subtipo con establecido mejor pronóstico respecto de otros PTCL (57% versus 37%, P<.001). Sin embargo, debe destacarse que en la mayoría de los estudios no se aclara el estatus ALK en los pacientes con diagnóstico de ALCL, y el reporte de los mismos fue realizado agrupando ambos subtipos, a pesar de su reconocida diferencia evolutiva y pronóstica. Dentro del mismo meta-análisis, sólo 3 estudios lo hicieron y reportaron tasas de RC de 62% para los pacientes ALK- y una SG a 5 años del 49% en este subgrupo[10]. Si bien los pacientes ALK- tienen peor pronóstico que los pacientes ALK+, ambos subgrupos muestran mejor pronóstico que los restantes subtipos de PTCL.

Por otro lado, se debe destacar que los intentos de mejorar los desenlaces del CHOP, muchos de los cuales se han trasladado a la práctica clínica y asimismo, extendido a subgrupos o estadios diferentes a los reportados en los estudios originales, se han basado fundamentalmente en estudios retrospectivos. Un ejemplo de ello es el estudio retrospectivo llevado a cabo por el Grupo Alemán de estudio de los LNH de alto grado, en el cual 343 pacientes menores de 60 años y aptos para tratamiento intensivo con diagnóstico de PTCL, fueron tratados con etopósido + CHOP[11]. En este estudio, el agregado de etopósido mejoró la SLP a 3 años en los pacientes < 60 años, con niveles de LDH normal: 75.4% versus 51.0%, p= 0.003. En los pacientes > 60 años, 6 cursos de CHOP de administración cada 3 semanas se mantuvieron como el estándar de cuidado. Los pacientes con ALCL ALK-, PTCL-NOS o AITL con IPI > 1 son considerados de mal pronóstico y por lo tanto deberían proponerse para estrategias noveles. Un estudio similar conducido por el Registro de Linfomas Sueco arribó a los mismos resultados en pacientes < 60 años[12]. Sibon y colaboradores[17] reportaron los resultados correspondientes a 263 pacientes con diagnóstico de ALCL conformados por un grupo de pacientes individuales tratados en 6 estudios en primera línea entre 1985 y 2008 analizados en forma retrospectiva. En total, 92 pacientes recibieron un esquema de inducción basado en etopósido, y ello se asoció a una mejor SLP a 5 años [83%, (95% CI, 74% to 92%) vs 62% (95% CI, 55% to 70%) (p<0.001, HR 0.232)].

A pesar de la coincidencia, estos estudios pequeños y no aleatorizados, dejan inconclusa la pregunta acerca de la mejor estrategia de inducción en estos linfomas.

Esquemas más intensivos como DA-EPOCH e Hyper-CVAD también fueron ensayados con resultados promisorios en términos de SLP, sin embargo a expensas de mayor toxicidad y costos[7].

El único estudio aleatorizado, controlado, fase 3 dirigido al tratamiento de PTCL es, a la fecha, el estudio ECHELON-2[13]. En este estudio se comparó Bv-CHP vs CHOP en pacientes con PTCL. Es de destacar que la población incluida en el estudio estaba comprendida por más del 70% de los pacien-

tes con histología de ALCL, hallándose los restantes subtipos, subrepresentados en el análisis. En este estudio se requería la expresión de al menos 10% de CD30 para la elegibilidad. Los pacientes fueron aleatorizados a las dos ramas, demostrando superioridad respecto del estándar en la rama tratada con Bv-CHP. Luego de un seguimiento medio de 36 meses (IC 95%, 35.9-41.8 meses), la SLP media en el grupo Bv-CHP fue superior a CHOP (48.2 meses IC95% 32-no evaluable) vs 20.8 meses (IC95% 12.7-47.6 meses). La SLP a 3 años fue de 57.1% (IC95% 49.9-63.7%) para Bv-CHP vs 44.4% (IC95% 37.6-50.9%) en el grupo CHOP. Es de destacar que la toxicidad fue similar en ambas ramas. A partir de estos resultados, Bv-CHP se transformó en nuevo estándar de tratamiento para la primera línea en la mayoría de los PTCL con expresión de CD-30.

A pesar de ello, permanecen abiertos los interrogantes acerca de su eficacia en los subgrupos no adecuadamente representados en el ECHELON-2, dado que la potencia del estudio no permitió realizar análisis de subgrupos. Muchos expertos consideran este protocolo como nuevo estándar sólo para los ALCL, considerando aún abierto el debate respecto de los subtipos restantes de linfomas T de células maduras con expresión de CD30.

En la tabla 2 se resumen las diferentes estrategias terapéuticas a considerar en función de los diferentes subtipos de PTCL.

¿Deben autotrasplantarse todos los pacientes en primera remisión completa?

Definir el rol del autotrasplante en los PTCL también es controversial debido a la escasez y heterogeneidad en los datos con los que se cuenta.

El primer punto a considerar es que no existen estudios aleatorizados que comparen el autotrasplante vs el tratamiento convencional. La mayoría de los estudios son retrospectivos y los pocos prospectivos existentes incluyen una población muy heterogénea respecto a la histología, momento del trasplante (primera línea vs enfermedad recaída), lo cual hace muy dificultosa la interpretación de los resultados.

Muchas indicaciones de consolidación con autotrasplante en primera línea se basan en los malos resultados obtenidos con las terapias actuales de inducción. Este hecho nos permite especular que el mejor conocimiento de estas patologías y el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas mejorará los resultados en primera línea, obligando a evaluar en forma prospectiva y aleatorizada el rol del autotrasplante en estas entidades.

D´Amore y colaboradores publicaron uno de los estudios prospectivos más grandes evaluando el rol del autotrasplante en primera línea en 160 pacientes con diagnóstico de linfomas de células T maduras,

Tabla 2. Consideraciones para el tratamiento inicial de los diferentes subtipos de PTCL

Subtupo	Tratamiento sugerido
PTCL-NOS	Considerar Bv-CHP para histologías CD30+, CHOEP, CHOP, DA-EPOCH
Linfomas nodales TFH (incluyendo AITL)	Considerar Bv-CHP para histologías CD30+, CHOEP, CHOP, DA-EPOCH
ALCL, ALK+ y ALK-	BV-CHP
Leucemia/Linfoma T del adulto: aguda y linfomatosa	DA-EPOCH, Bv-CHP para casos CD30+
Linfoma NK/T extranodal, tipo nasal	Nasal E I y II (incluye RT); E IV, extranasal: poliquimioterapia con asparaginasa
Linfoma T intestinal, EATL y MEITL	Protocolo Newcas lte (Sieniawski M et al. Blood 2010:3664)
Linfoma T hepato-esplénico	ICE
Linfoma T cutáneo primario agresivo epidermotrópico CD8+	Esquemas de poliquimioterapia
ALCL asociado a prótesis mamaria: enfermedad extendida fuera de la cápsula	Bv con o sin CHP, CHOEP, CHOP, DA-EPOCH

excluyendo a los pacientes con diagnóstico de ALCL ALK+[14]. Aproximadamente 63% de los pacientes alcanzaron RC luego de la inducción, 37% RP, siendo ambos grupos autotrasplantados. La SG a 5 años en la población analizada por intención de tratar fue 51 y 44%, respectivamente. El análisis de subgrupos mostró mayor SG y SLP para los pacientes con diagnóstico de ALCL ALK[14].

El interrogatorio siguiente surge de los datos aportados por el estudio ECHELON2[13]. En este estudio los profesionales tratantes debían definir, previo a la aleatorización, la intención de autotrasplantar a los pacientes en primera línea. Un análisis exploratorio presentado por Savage y colaboradores en ASH 2019[15] evaluó a los pacientes con diagnóstico de PTCL CD30+ que alcanzaron RC en este estudio. Fueron evaluados por revisión central independiente ciega y se comparó el desenlace en función de la consolidación o no con autotrasplante (excluyendo los pacientes con diagnóstico de ALCL ALK+). Los pacientes que fueron sometidos a autotrasplante fueron más jóvenes con una edad media de 50 años (rango 18-68) comparado con los pacientes no consolidados (edad media 59 años (rango 20-85)). La SLP de los pacientes autotransplantados no fue alcanzada (95% CI 36.57) vs 55.66 meses (95% CI 23.72, 55.66) para los pacientes que no fueron consolidados con autotrasplante. Dentro de los pacientes con diagnóstico de ALCL ALK negativos en la rama tratada con Bv-CHP, el 59% (38/64) alcanzó la RC al final del tratamiento y de ellos, el 29% (11/38) fue trasplantado. Nuevamente en este subgrupo, los pacientes trasplantados fueron más jóvenes (edad media 57 años [35-73] vs 66 [49-77]). Sin embargo en este subgrupo la SLP media no fue alcanzada en ninguno de los tratamientos (95%CI 20.70) vs 33.22 meses (95% CI 8.08), respectivamente. Estos resultados deben tomarse con cautela, ya que las muestras son pequeñas y los resultados pueden verse afectados por confundidores no identificados que puedan impactar en estos análisis post-hoc. Es interesante también destacar que, del análisis de este estudio, surge que en países asiáticos la consolidación con autotrasplante no es frecuente, dejando vislumbrar diferencias regionales en las estrategias terapéuticas. Es por ello que harán falta más estudios para definir correctamente el rol del autotrasplante en este escenario terapéutico.

¿Tiene algún rol el alotrasplante en primera remisión completa?

El primer estudio randomizado prospectivo en explorar los méritos del autotrasplante vs el alotrasplante en primera línea en pacientes con PTCL fue el estudio AATT *(Autologous or Allogenic Transplantation in T-Cell Lymphoma)*[16]. Los pacientes en este estudio fueron tratados con CHO(E)P por 4 cursos y dexametasona, altas dosis de citarabina y cisplatino (DHAP) por 1 ciclo. Un total de 103 pacientes fueron aleatorizados para recibir consolidación con trasplante autólogo o alogénico. De ellos, 36 pacientes no procedieron a trasplante (35%), mayoritariamente debido a progresión de la enfermedad. Las tasas de SLP a 3 años y SG en el mismo intervalo no difirieron entre ambas estrategias de consolidación (EFS, 43%; SG, 57% para el alotrasplante vs EFS, 38%; SG, 70% para el autotrasplante). Los patrones de recaída fueron diferentes entre sí. Dentro de los pacientes alotrasplantados, 8 pacientes (31%) murieron por complicaciones asociadas al tratamiento, a pesar de no haber recaído. En contraposición, 13 pacientes (36%) recayeron luego del autotrasplante. Los resultados de este estudio serán actualizados en ASH 2021[17], reportando hallazgos similares.

Estos datos sugieren que, para pacientes jóvenes con diagnóstico de PTCL, el autotrasplante es la estrategia de consolidación que se prefiere, si es que se decide consolidar con trasplante. Sobre todo, porque en caso de recaídas, algunos de ellos tendrán la posibilidad de ser rescatados exitosamente con el alotrasplante.

¿Cuáles serían a mi criterio las preguntas abiertas en el tratamiento de los PTCL?

o ALCL

- ALK- : ¿pueden los pacientes de bajo riesgo omitir el TAMO?
- ALK+ : ¿cómo se compara Bv-CHP con CHOEP?
- Ambos: ¿cuál es el riesgo de recaída en SNC? (Bv no tiene buena penetrancia en SNC)

o PTCL no ALCL

- CD30+: subrepresentados en EHCELON2. ¿Cuál es la conducta? ¿Cuál es el valor de corte adecuado para establecer la positividad de CD30?
- CD30-: necesidad no cubierta. ¿Cuál es la mejor estrategia terapéutica? ¿CHOP o CHOEP?

Conclusiones

La primera conclusión que podemos sacar de lo expuesto es que el pilar fundamental en la toma de decisiones en este grupo heterogéneo de patologías es el diagnóstico y sub-tipificación correctos, ya que nos dirigimos hacia etapas en las cuales la toma de decisiones se define por estas improntas. Ello se traduce en un mayor éxito terapéutico y permite pensar en estrategias adaptadas al paciente y a su riesgo individual. Si bien no existen drogas perfectas para el tratamiento de estas patologías, incluso el uso de drogas imperfectas en combinaciones adecuadas, comienza a vislumbrar un avance en el tratamiento de los linfomas T de células maduras. Se inicia una era en la que, a partir del mejor conocimiento de la biología celular T, se progresa en el desarrollo de nuevas plataformas terapéuticas para estas patologías.

De esta reflexión se desprende la segunda y fundamental conclusión: debido a que se trata de enfermedades huérfanas por su rareza, la única forma de progresar en su conocimiento y tratamiento es desarrollando proyectos en forma colaborativa.

Conflictos de interés: La autora declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Takeda, AstraZeneca, Raffo y Sandoz por conferencias, por parte de Sandoz, AstraZeneca y Roche por concepto de actividades educativas en las que ha participado y por parte de Roche Takeda y AstraZeneca por concepto de consultorías / asesorías.

Bibliografía

1. Pinter-Brown LC. Strategies for aggressive T-cell lymphoma: divide and conquer. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020 Dec 4;2020(1):154-159. doi: 10.1182/hematology.2020000101.
2. 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. doi: 10.1182/blood-2016-12-755496.
3. Ma H, Marchi E, O'Connor OA. The peripheral T-cell lymphomas: an unusual path to cure. Lancet Haematol. 2020 Oct;7(10):e765-e771. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30207-6.
4. Luminari S, Skrypets T. What's new in peripheral T-cell lymphomas. Hematol Oncol. 2021 Jun;39 Suppl 1(Suppl 1):52-60. doi: 10.1002/hon.2846.
5. Iqbal J, Wright G, Wang C, Rosenwald A et al. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. Blood. 2014 May 8;123(19):2915-23. doi: 10.1182/blood-2013-11-536359.
6. Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. Blood. 2014;124(9):1473-1480.
7. Marchi E, O'Connor OA. The rapidly changing landscape in mature T-cell lymphoma (MTCL) biology and management. CA Cancer J Clin. 2020 Jan;70(1):47-70. doi: 10.3322/caac.21589. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31815293.
8. Federico M, Bellei M, Marcheselli L et al. Peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS). A new prognostic model developed by the International T cell Project Network. Br J Haematol. 2018 Jun;181(6):760-769. doi: 10.1111/bjh.15258.
9. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993; 328:1002-1006.
10. 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. doi: 10.5402/2011/623924.
11. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M et al. 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;116:3418-3425.
12. Ellin F, Landstrom J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. Blood 2014;124:1570-1577.
13. Horwitz S, O´Connor OA, Pro B et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019; 393:229-240.
14. D´Amore F, Relander T, Lauritzsen GF et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. J Clin Oncol. 2012;30:3093-3099.
15. Savage K, Horwitz S, Advani R, et al. Blood (2019) 134 (Supplement_1): 464.https://doi.org/10.1182/blood-2019-122781
16. Tournilhac, O., Truemper, L., Ziepert, M., Bouabdallah, K., Nickelsen, M., Maury, S., … Schmitz, N. (2019). FIRST-LINE THERAPY OF T-CELL LYMPHOMA: ALLOGENEIC OR AUTOLOGOUS TRANSPLANTATION FOR CONSOLIDATION - FINAL RESULTS OF THE AATT STUDY. Hematological Oncology, 37, 99–101. doi:10.1002/hon.64_2629
17. Schmitz N, Truemper L, Bouabdallah K et al. A randomized phase 3 trial of autologous vs allogeneic transplantation as part of first-line therapy in poor-risk peripheral T-NHL. Blood. 2021 137 (19): 2646–2656. doi: 10.1182/blood.2020008825
18. Sibon D, Nguyen DP, Schmitz N et al. ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma in adults: an individual patient data pooled analysis of 263 patients. Haematologica. 2019 Dec;104(12):e562-e565. doi: 10.3324/haematol.2018.213512

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.

Gamapatía monoclonal de significado incierto (MGUS)

Monoclonal gammopathy of undetermined significance

Garate, Gonzalo M.

Servicio de Hematología del Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina

mgarate@hospitalaleman.com

VALORACIÓN Y PRONOSTICO EN LAS DIFERENTES ETAPAS DEL MIELOMA MULTIPLE

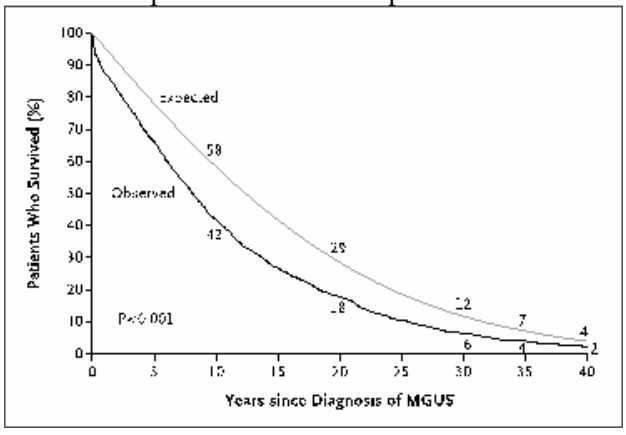
HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 423-426
Octubre 2021

Palabras claves: MGUS,
Mieloma múltiple,
biopsia de médula ósea.

Keywords: MGUS,
multiple myeloma,
bone marrow biopsy.

La MGUS se refiere a la presencia de un componente monoclonal en sangre u orina menor a los 3g/dl y que además no tiene lesiones marcadoras de mieloma múltiple (CRAB) y menos de 10% de plasmocitos en médula ósea, así como 3 biomarcadores que se han añadido a los criterios diagnósticos actuales: médula ósea con ≥ 60% de células plasmáticas clonales, un cociente de cadenas ligeras libres (CLL) ≥ 100 (kappa implicada) o ≤ 0,01 (lambda implicada), o más de 1 lesión focal en la resonancia magnética.
Algunos datos epidemiológicos de interés son: tiene una incidencia del 3% en la población mayor de 50 años y del 5 % en mayores de 70 años; tiene un riesgo anual de progresión del 1% y unas seis veces más chances de desarrollar un mieloma (MM) que la población que no tiene MGUS. Por otra parte, los pacientes que tienen MGUS, tienen una menor expectativa de vida que aquellos que no la tienen para la misma edad (Figura 1) y esto no solo está provocado por la evolución neoplásica, sino también por el desarrollo de otras comorbilidades como complicaciones esqueléticas, cutáneas, renales y autoinmunes.

Figura 1. Comparación de expectativa de vida de pacientes con MGS vs población gral.



Algunos factores de riesgo para el desarrollo de MGUS incluyen factores hereditarios (mayor riesgo de MGUS en familiares de primer grado de pacientes con MGUS), sexo masculino (riesgo dos veces mayor), pacientes inmunodeprimidos (p. ej., Pacientes con VIH, inmunosupresión postrasplante), exposición ocupacional a toxinas como asbesto, fertilizantes y pesticidas, hidrocarburos aromáticos, aceites minerales, petróleo y pintura, así como fumar cigarrillos.

La correlación biológica de este componente monoclonal, es la presencia de un pequeño clon de plasmocitos o linfoplasmocitos en etapa post germinal que sufrirán a lo largo del tiempo mutaciones que derivarán en el desarrollo de enfermedad y es por esto que se considera una condición premaligna. (Figura 2)

El mieloma no es una enfermedad única y puede clasificarse en varios subtipos genéticos amplios, presentando un perfil único de cambios genéticos y epigenéticos y arquitectura clonal. En las neoplasias malignas hematológicas como el MM, las células tumorales se "diseminan" incluso en etapas más tempranas. En un nivel simplista, el proceso de transformación maligna en MM podría verse como un cambio en la masa clonal neta, que a su vez depende del equilibrio de las tasas de natalidad y muerte de los subclones individuales, afectados por la interacción con los factores del huésped. Será importante probar si los mecanismos subyacentes a la transformación maligna difieren entre subtipos individuales o incluso entre pacientes individuales. Los factores que regulan la progresión tumoral podrían clasificarse como factores autónomos (o intrínsecos) de las células tumorales o dependientes del microambiente / extrínsecos y, pueden diferir entre subclones individuales. Es importante destacar que estas interacciones entre la evolución de los subclones tumorales y la respuesta del huésped probablemente sean bidireccionales y dependan mutuamente.

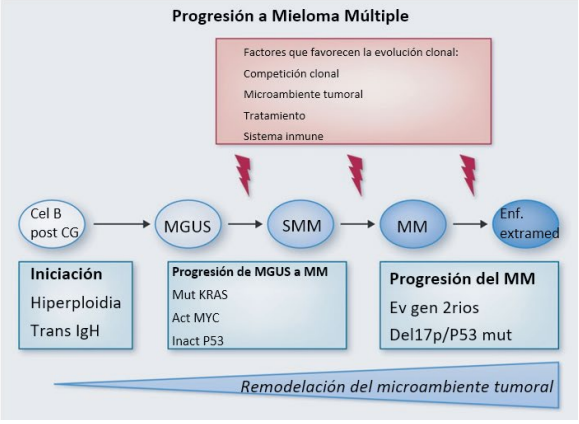
Cabe aclarar que es una entidad que no tiene impacto orgánico, como lo es la MGUS de significado clínico con compromiso principalmente renal o neurológico y que no constituye el foco de este artículo. Por otra parte y evolutivamente, se situaría en una etapa anterior respecto del mieloma indolente o "smoldering" que se caracteriza por una mayor infiltración plasmocitaria y componente "M" y por ende, mayor riesgo de progresión a MM.

El desarrollo de enfermedad lítica ósea es un rasgo característico del MM. Sin embargo, la alteración en la homeostasis ósea ocurre temprano y los pacientes con MGUS puede tener alteraciones en la arquitectura esquelética con un aumento riesgo de fracturas. El aumento del recambio óseo es una característica temprana de la MGUS y la progresión a MM se ha asociado con un desacoplamiento del recambio óseo con una disminución de la función osteoblástica; En consecuencia, un análisis de los mediadores o reguladores del recambio o enfermedad ósea en el MM puede proporcionar importantes biomarcadores de riesgo de malignidad en la MGUS.

A partir de estos datos y teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes con MGUS no desarrollarán un MM o un linfoma, es lógico plantear algunos interrogantes:

1. ¿Cuáles son los factores que definen si hay un mayor riesgo de evolucionar a un mieloma o linfoma?
2. ¿Hay que hacer biopsia de médula ósea en todos los pacientes?
3. ¿Hay alguna intervención terapéutica que pueda beneficiar aunque sea al grupo de mayor riesgo?

Figura 2.



La MGUS se clasifica en 3 tipos diferentes según el tipo de progresión que probablemente experimentarán estos pacientes. Estos 3 tipos de MGUS son: no IgM, que incluyen IgG e IgA; MGUS IgM; y MGUS de cadena liviana.

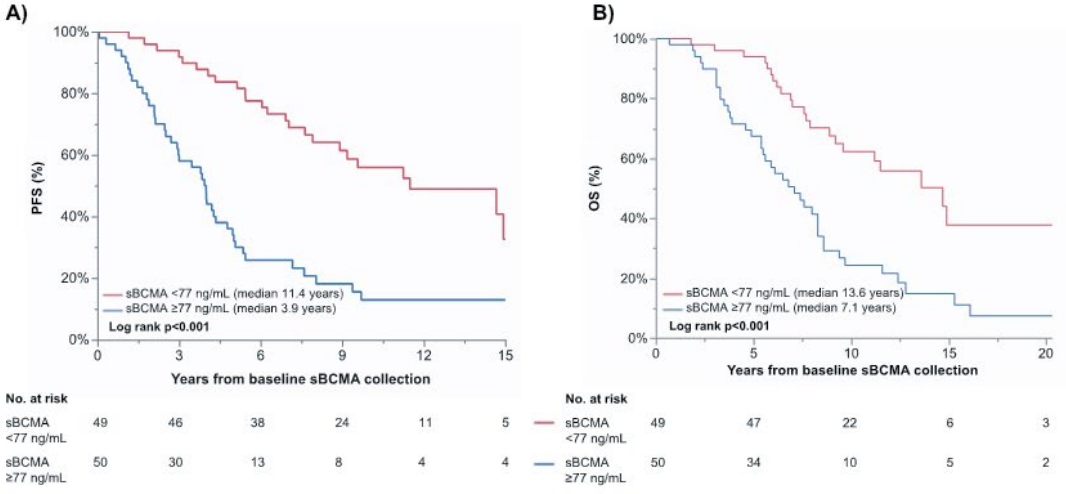
En la mayoría de los casos, la MGUS IgM progresa a macroglobulinemia de Waldenstrom. La MGUS de cadena liviana y no IgM típicamente progresa a mieloma. Sin embargo, los 3 tipos también pueden progresar a amiloidosis de cadena liviana. Existen algunas diferencias en el riesgo de progresión de estos trastornos. En general, la IgM tiene el mayor riesgo de progresión, las no IgM tienen el segundo riesgo más alto y la MGUS de cadenas ligeras, como se define ahora, probablemente tiene un riesgo menor de progresión que la MGUS no IgM. Otros factores que influyen en el riesgo de progresión son la obesidad, la raza negra y la enf. de Gaucher

En un paciente con MGUS, podemos determinar el riesgo de progresión simplemente usando 3 factores pronósticos: la cantidad de proteína M sérica, el subtipo de cadena pesada de proteína M y la proporción de cadenas livianas libres (CLL). Estos 3 factores pronósticos se definen como anormales o de alto riesgo si la proteína M sérica es ≥ 1,5 g / dl, el subtipo no es IgG o la relación de CLL kappa-lambda sérica es <0,26 o> 1,65. La MGUS de bajo riesgo se asoció con 0 factores de riesgo y un riesgo absoluto de progresión del 5% a los 20 años; La MGUS de riesgo bajo-intermedio se asoció con un factor de riesgo y un riesgo absoluto de progresión del 21% a los 20 años; La MGUS de riesgo intermedio alto se asoció con 2 factores de riesgo y un riesgo absoluto de progresión del 37% a los 20 años; y la MGUS de alto riesgo se asoció con 3 factores de riesgo y un 58% de riesgo absoluto de progresión a los 20 años.

A nivel molecular se propone el seguimiento con niveles séricos del antígeno de maduración de célula B o BCMA, debido a que los pacientes que progresaron a MM tenían niveles más elevados de este marcador con una diferencia significativa y también los niveles elevados de BCMA tuvieron una correlación negativa con la SLP y OS. (Figura 3). Una explicación a esto sería que los altos niveles de BCMA, "secuestrarían" o disminuirían las células B normales y por ende la respuesta inmune policlonal, dando lugar a una mala regulación de precursores de cel. plasmáticas con el consiguiente desarrollo del MM. Este mecanismo de "desregulación" inmune no solo tiene impacto en las células plasmáticas, sino también en el microambiente tumoral; un estudio transversal demostró que un mayor porcentaje de pacientes con MGUS e inmunoparesia (definida como la disminución de ≥1 inmunoglobulinas no afectadas) progresaron a MM en comparación con aquellos sin inmunoparesia (58% frente a 20%). Además, el 54% de los pacientes con MGUS de cadenas ligeras que progresaron tenían inmunoparesia, mientras que solo el 12% de los que no progresaban tenían disminución de las inmunoglobulinas.

Aquellos pacientes con una MGUS de bajo riesgo ya sea con el subtipo IgG con proteína M (<1,5 g / dL) y un índice de CLL normal, o con subtipo IgM de con proteína M de <1,5 g / dL, o MGUS de cadena liviana con una proporción de CLL <8 sin complicaciones, no necesitarán una biopsia de médula ósea

Figura 3



de referencia ni estudios de imágenes para rastreo de enfermedad ósea. Se recomienda que estos pacientes con MGUS de bajo riesgo deberían controlarse cada 6 meses siguiendo sus niveles de proteína M y si hay un cambio, se pueden realizar pruebas adicionales, como la biopsia de médula ósea y un examen óseo.
Se estima que aprox. del 40% al 50% de los pacientes con MGUS pueden evitar una biopsia de médula ósea y estudios por imágenes según este algoritmo que contempla los niveles de componente M, tipo de cadena pesada y relación de cadenas livianas. Las recomendaciones actuales indican que los pacientes con MGUS no complicada de bajo riesgo (MGUS de IgG, pico M <1,5 g / dL y proporción normal de cadenas ligeras libres) o MGUS de cadenas ligeras (proporción de SFLC <8) no requieren una biopsia de médula ósea. Se recomienda también, que los pacientes con MGUS de nivel bajo-intermedio también pueden no requerir una biopsia de médula ósea.
Sin embargo, todos los demás pacientes deben someterse a una biopsia de médula ósea y un examen esquelético (ya sea por radiografía o una tomografía computada corporal total de dosis baja) para ayudar a determinar el riesgo de progresión temprana a mieloma u otras enfermedades linfoproliferativas.
Los pacientes con diagnóstico de MGUS deben ser monitoreados, después de los 6 meses, con hemograma, electroforesis sérica e índice de cadenas livianas, calcio y creatinina. Si los pacientes permanecen estables y tienen un riesgo bajo después de 6 meses, no es necesario realizar un seguimiento adicional más allá de la atención médica habitual. Si se presentan síntomas adicionales en el futuro, se pueden realizar más pruebas según sea necesario según las recomendaciones actuales del IMWG. Sin embargo, para los pacientes que tienen MGUS de riesgo intermedio o alto, se deben realizar pruebas adicionales anuales de por vida.
Teniendo en cuenta que la MGUS es una condición premaligna y que en la serie publicada por la Clinica Mayo que reportó el seguimiento de estos pacientes durante 34 años, observaron la desaparición del componente M en un 2% de aquellos que necesitaron tratamiento por otra condición, cabe plantear si hay algún beneficio en tratar precozmente a los grupos de mayor riesgo. En este sentido hay actualmente ensayos clínicos en curso orientados principalmente al uso de inmunoterapia, cuyos resultados veremos en un futuro cercano. (NCT03236428)

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

Bibliografía

1. Rajan AM, Rajkumar SV. Interpretation of cytogenetic results in multiple myeloma for clinical practice. Blood Cancer J. 2015;5:e365.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo, A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15:PE538-E548.
3. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2018;378:241-249.
4. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood 2018;131:163-173.
5. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia. 2010;24(6):1121-1127.
6. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. N Engl J Med. 2007;356:2582-2590.
7. A. Visram, C. Soof, S. V. Rajkumar, S. K. Kumar, S. Bujarski, T. M. Spektor, R. A. Kyle, J. R. Berenson and A. Dispenzieri. Serum BCMA levels predict outcomes in MGUS and smoldering myeloma patients. Blood Cancer Journal (2021) 11:120 ; https://doi.org/10.1038/s41408-021-00505-4
8. M. Hasib Sidiqi, et.al. The role of bone marrow biopsy in patients with plasma cell disorders: should all patients with a monoclonal protein be biopsied? Blood Cancer Journal (2020) 10:52
9. Matthew Ho, et.al. Changing paradigms in diagnosis and treatment of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM). Leukemia. 2020 Dec;34(12):3111-3125
10. M. Dhodapkar. MGUS to myeloma: a mysterious gammopathy of underexplored significance. Blood 2016 Dec 8;128(23):2599-2606.
11. van Nieuwenhuijzen N, Spaan I, Raymakers R, Peperzak V. From MGUS to Multiple Myeloma, a Paradigm for Clonal Evolution of Premalignant Cells. Cancer Res. 2018 May 15;78(10):2449-2456

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.

El mieloma *"smoldering"*

Smoldering myeloma

Remaggi, Guillermina

FUNDALEU

gremaggi@fundaleu.org.ar

VALORACIÓN Y PRONOSTICO EN LAS DIFERENTES ETAPAS DEL MIELOMA MULTIPLE

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 427-432
Octubre 2021

Palabras claves: mieloma, indolente, *"smoldering"*.

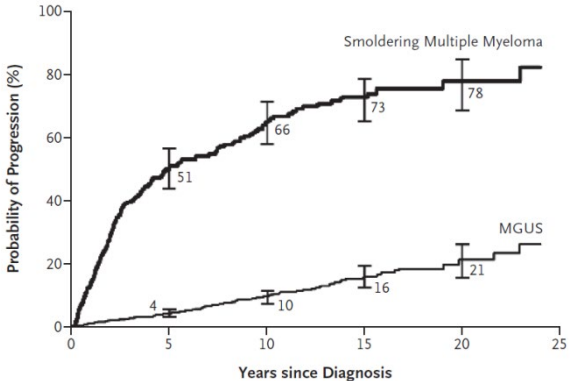
Keywords: mieloma, indolent, smoldering.

El mieloma "smoldering" (MS) es una entidad descripta por Kyle y Greipp en 1980[1] luego de la observación de que un grupo reducido de 6 pacientes (de un total de 334) que cumplían con la definición para la época de mieloma múltiple, no desarrollaban un curso clínico progresivo. La definición original incluyó a aquéllos con presencia en el suero de una proteína monoclonal ≥3 g/dL (o ≥500 mg/24 h en orina o ambos) y/o ≥10% de células plasmáticas de médula ósea, pero sin la presencia de ningún síntoma "CRAB" (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas líticas).

El mieloma múltiple o sintomático (MM) se desarrolla a partir de un estado premaligno denominado gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). El MS se encuentra entre ambas entidades: es el precursor "asíntomático" del MM.

La palabra *"smoldering"*, que proviene del inglés, puede tener varios significados: indolente, dormido, latente, "que arde lentamente"… Debido a que todas estas acepciones no son exactamente sinónimos en nuestra lengua pero sí pueden describir diferentes estampas de esta enfermedad, se usará *"smoldering"* en esta revisión para referirse a esta entidad.

El MS tiene 10% de probabilidades por año de evolucionar a MM durante los primeros 5 años; luego 3% por año por los próximos 5 años y a partir de los 10 años un 1% por año, comportándose como lo hace una GMSI[2]. La razón por la cual esto ocurre es que es una enfermedad heterogénea, en la cual un mismo nombre involucra situaciones diferentes: pacientes que en realidad tienen una GMSI y pacientes con MM que aún no se ha desarrollado "clínicamente".



A partir del análisis de esta cohorte de pacientes de la Clínica Mayo (entre 1970 y 1995), y en base a la proporción de células plasmáticas (CP) en la médula ósea y al valor de paraproteína en suero (CM), se creó un modelo de estratificación de riesgo inicial que permitió distinguir tres grupos con diferente pronóstico. A los 15 años, la probabilidad acumulada de progresión fue del 87% para los pacientes del grupo 1 (CP ≥10%; componente M ≥3 g/dL), 70% para los del grupo 2 (CP ≥10%; nivel de proteína monoclonal <3 g/dL) y 39% para los del grupo 3 (CP <10%; componente M ≥3 g por decilitro)[2]. La conclusión fue entonces que la carga tumoral estaba vinculada a la posibilidad de progresión.

A lo largo de los años han sido analizadas numerosas variables en relación a las posibilidades de que un MS se transforme en un MM:

La concentración de componente monoclonal: del análisis del grupo inicial de pacientes de la Clínica Mayo que definió la enfermedad, se observó que el tiempo a la progresión fue de 18 meses para los pacientes con ≥4 g/dL de componente M en suero contra 75 meses para aquéllos con <4. Hallazgos similares reportó el grupo español[3]. En los pacientes con MS de cadenas livianas, el nivel de proteína urinaria también se correlacionó con el riesgo: en el grupo inicial analizado por Kyle, sólo 19% de los pacientes con niveles de proteína M en orina de 24 horas de 0,50 a 0,99 g progresaron a los 5 años versus 39% de aquéllos con > 1g[4].

El tipo de componente monoclonal: el tiempo a la progresión es significativamente más corto en pacientes con paraproteína IgA comparada con la IgG: 27 versus 75 meses[2]. En el mieloma de cadenas livianas la posibilidad de progresión es menor, con una mediana de 159 meses[2].

Los cambios en el nivel de paraproteína: el aumento progresivo del componente monoclonal se vincula con mayor posibilidad de progresión. En un estudio de 53 pacientes con MS del grupo español, el patrón "evolutivo" (definido como una elevación en el nivel de proteína M sérica >10% en 2 evaluaciones sucesivas) mostró un tiempo a la progresión de 1,3 años frente a 3,9 años en el grupo con valores estables de componente M[5]. Un aumento en el nivel de proteína M, especialmente en un corto período de tiempo, es motivo de observación cercana.

La inmunoparesia: la supresión de al menos una de las inmunoglobulinas (Ig) no involucradas (denominada inmunoparesia) se ve en más del 80% de los pacientes con MM (50% tienen supresión de los dos tipos de Ig no afectados). En un estudio del grupo español, la disminución en una o las dos Ig no involucradas fue un parámetro pronóstico de progresión en MS. La mediana de tiempo a la progresión fue de 31 meses para los pacientes con al menos una Ig disminuida mientras que no fue alcanzada en los pacientes con ambas Ig normales[3]. Esto es válido también para los mielomas de cadenas ligeras.

La presencia de proteinuria de Bence Jones (BJ): los pacientes con proteinuria de BJ tienen un tiempo a la progresión significativamente menor que los pacientes sin proteinuria: 22 vs 88 meses. En particular, los pacientes con ≥500 mg/d de proteinuria de BJ tienen 51% de riesgo de progresar a MM en un lapso de 2 años[6].

La extensión del compromiso de la médula ósea: a mayor nivel de infiltración, mayor riesgo de progresión: en el grupo inicial de la Clínica Mayo 117 meses si <20% de infiltración contra 21 meses si >50%[2]. De haber discrepancia entre el medulograma y la estimación por anatomía patológica, se considera el valor mayor.

El inmunofenotipo: se considera que tiene un fenotipo aberrante la CP con ausencia de CD19 y/o CD45, expresión disminuida de CD38 y sobreexpresión de CD56. En la GMSI un porcentaje de células plasmáticas conserva el fenotipo normal, mientras que en el MM la mayoría de las CP tienen un fenotipo aberrante. Cuando un MS tiene >95% de CP con fenotipo aberrante, tiene más riesgo de desarrollar MM (34 meses si >95% de CP aberrantes vs no alcanzado para el resto pacientes del grupo español)[3].

Las anomalías genéticas: el grupo de la Clínica Mayo considera de alto riesgo a los MS con del 17p, t(4;14) y ganancias 1q(7). Esta observación ha sido corroborada por otros grupos[8]. Aunque fuera del alcance de la práctica clínica, el análisis de las firmas del GEP70 (perfil de expresión génica) del grupo de Arkansas, mostró que un puntaje > -0.26 fue predictor independiente de alto riesgo de progresión de GMSI y MS a MM[9]. Bustoros y colaboradores observaron en una cohorte de 214 pacientes, que la mayoría de las alteraciones genéticas necesarias para la progresión ya han sido adquiridas al momento del diagnóstico del MS. Las alteraciones de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (K-RAS y N-RAS), de la vía de reparación del ADN (deleción 17p y TP53) y del

MYC (tanto traslocaciones como variaciones en el número de copias) fueron todos factores de riesgo independientes de progresión después de tener en cuenta la estadificación del riesgo clínico. Validaron estos hallazgos en una cohorte externa de MS, mostrando que los pacientes que tienen cualquiera de estas tres características tienen un mayor riesgo de progresar a MM. Adicionalmente, las mutaciones asociadas a APOBEC se asociaron con un tiempo de progresión más corto en el grupo examinado por ellos[10]. También Misund y colaboradores afirman, sobre el análisis de 612 pacientes del estudio CoMMpass, que la rápida progresión de MS a MM parece estar asociada de forma independiente con mutaciones de Ig MYC y DIS3, y posiblemente con mutaciones de NFkB[11].

El radio de cadenas livianas libres (rCLL): el grupo de la Clínica Mayo, a partir del análisis de muestras disponibles dentro de los 30 días del diagnóstico de MS en 273 pacientes entre 1970 y 1995, con una mediana de seguimiento de 12,4 años y 59% de los pacientes que desarrollaron enfermedad activa, pudo determinar que el mejor punto para predecir riesgo de progresión fue un radio de CLL (involucrada/no involucrada) mayor a 8[12].

Estratificación del riesgo: dos modelos bien estudiados y validados en trabajos prospectivos lograron identificar pacientes que presentan un riesgo de progresión ≥ 50% en dos años: el de la Clínica Mayo y el de del Grupo Español del Mieloma.

Grupos de riesgo según la Clínica Mayo: este modelo considera un valor de componente monoclonal ≥3 g/dL, la infiltración de médula ósea por ≥10% de CP y el radio de CLL ≥8 o ≤0.125, para categorizar a los pacientes en tres subgrupos, con un 52% de riesgo de progresar en dos años para aquéllos que presentan los tres factores de riesgo[12].

Grupos de riesgo según el Grupo Español del Mieloma: utilizó la presencia de ≥95% de células clonales por inmunofenotipo del total de células plasmáticas y la presencia de inmunoparesia para definir que los pacientes con ambos hallazgos tienen un riesgo de progresión a MM en dos años del 50%[3].

Con la mirada puesta en el tratamiento precoz, en el año 2014, el *International Myeloma Working Group* (IMWG) reclasificó a los pacientes con MS que presentaban un riesgo ≥ 80% en 2 años de desarrollar síntomas, como MM. Lo hizo luego de identificar biomarcadores asociados con el desarrollo casi inevitable de signos CRAB en pacientes que de otra manera tenían diagnóstico de MS y en los cuales el retraso diagnóstico podía implicar el desarrollo de síntomas perjudiciales para los mismos. A partir de entonces fueron considerados "nuevos eventos definidores de mieloma" el porcentaje de CP en médula ósea ≥ 60%, o rCLL ≥ 100 o > 1 lesión focal en la resonancia nuclear magnética (RNM). Desde entonces, la nueva definición de MS incluye a todos aquellos pacientes con una paraproteína en suero >3 g/dL y/o 10 a 60% de CP en MO, sin evidencia de daño en el órgano terminal (es decir, criterios CRAB) u otro evento definidor de mieloma[13].

Ya contando con esta nueva definición, en al año 2018, el grupo de la Clínica Mayo[14] identificó 421 pacientes con MS, diagnosticados entre 2003 y 2015. La mediana de tiempo hasta la progresión (TTP) de este grupo de pacientes fue de 57 meses (IC 45-72). Tanto la presencia de > 20% de CP en MO, como el valor de componente M en suero >2 y el rCLL >20 predijeron en forma estadísticamente significativa un TTP más corto en el análisis multivariado. La edad y la inmunoparesia no fueron significativas. Estratificaron entonces a los pacientes en tres grupos: **bajo riesgo** (ninguno de los tres factores de riesgo; n = 143); **riesgo intermedio** (uno de los tres factores de riesgo; n = 121); y **alto riesgo** (≥2 de los tres factores de riesgo; n = 153). La mediana de TTP para los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto fue 110, 68 y 29 meses, respectivamente (p <0,0001). Concluyeron que el hallazgo de > 20% CP en MO, proteína M> 2 g/dl y rCLL > 20 en el momento del diagnóstico puede ser utilizado para estratificar el riesgo de pacientes con SMM, denominando a este nuevo índice 20-2-20.

También en el año 2018, el grupo de Barcelona[15] dio a conocer los resultados del análisis retrospectivo de pacientes con MS con respecto al patrón de evolución del componente monoclonal. El patrón "evolving" (en evolución) fue definido como un aumento de al menos un 10% en el tamaño de la proteína M dentro de los primeros 12 meses desde el diagnóstico cuando la proteína M basal fue ≥ 3 g/dL o durante un período de 3 años si el componente M inicial era menor a 3 g/dL. El tiempo transcurrido entre el reconocimiento del patrón en evolución y la progresión a MM sintomático fue de 1,1 años y la tasa de progresión a los 3 años fue del 71%. El desarrollo del tipo "en evolución" drásticamente empeoró la estimación pronóstica realizada en el momento del diagnóstico para otras variables conocidas de progresión: tamaño de la pro-

teína M sérica, porcentaje de infiltración por CP en la MO, inmunoparesia y grupo de riesgo de la Clínica Mayo. En promedio, la razón de riesgo para progresión a MM aumentó a 5,1 (IC del 95%: 3,4-7,6) después de que evolucionara el componente M, concluyendo que este patrón predice con precisión el riesgo de progresión temprana a enfermedad sintomática y permite la identificación de pacientes de riesgo muy alto que serían candidatos a tratamiento inmediato.

Se han analizado muchos índices de riesgo además de los mencionados.

Pero siendo necesario contar con una herramienta simple, fácilmente reproducible y disponible para evaluar de forma uniforme al próximo grupo de pacientes a incluir para tratamiento temprano, el IMWG analizó 1996 pacientes pertenecientes a 75 centros en 23 países con el objetivo primario de desarrollar un modelo de estratificación que identifique pacientes con MS con 50% de riesgo de progresar en 2 años luego del diagnóstico. Y con el objetivo secundario de crear una herramienta de estadificación que permita individualizar el riesgo en diferentes momentos a partir del diagnóstico. Para simplificar decidieron utilizar 2 g/dL para el componente M, 20% de infiltración por CP y una relación de CLL de 20 o más como puntos de corte. Se analizaron entonces los 1363 pacientes de los cuales se disponía de estas tres determinaciones: 38% no presentaba ninguno de estos factores, con un riesgo de progresión a los 2 años de **6%** (grupo de bajo riesgo); 33% presentó sólo un factor de riesgo, presentando **18%** de riesgo de progresión (grupo de riesgo intermedio) y 29% presentó dos o más factores de riesgo, con un **44%** de riesgo de progresión (figura A). De los 396 pacientes de este último grupo, 92 tenían los tres factores de riesgo y presentaron un riesgo aún algo mayor (Figura B).

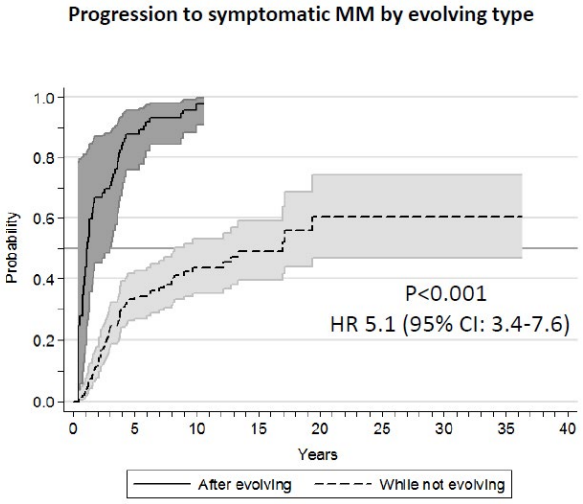
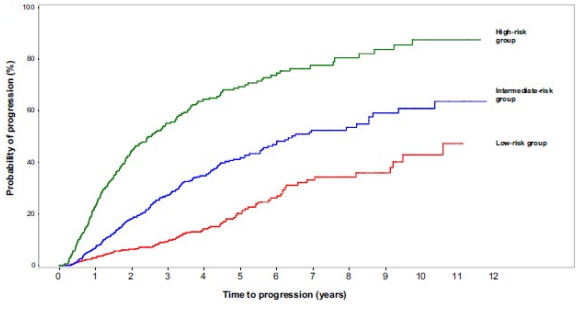
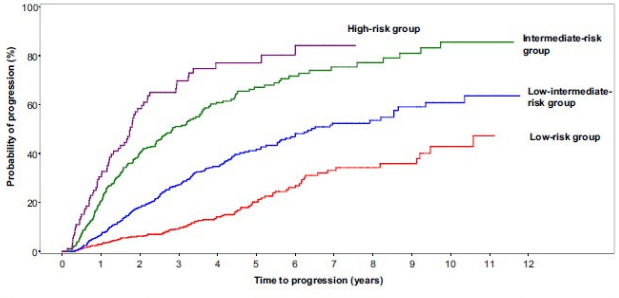


Figura A



Risk Stratification groups	Number of risk factors	Hazard Ratio (95% CI)	Risk of progression (2 years)	# of patients
Low-Risk	0	Reference	6.2%	522 (38.3%)
Intermediate	1	2.99 (1.97 – 4.54)	17.9%	445 (32.7%)
High	2-3	9.02 (6.15 – 13.2)	44.2%	396 (29.1%)

Figura B



Risk Stratification groups	Number of risk factors	Hazard Ratio (95% CI)	Risk of progression (2 years)	# of patients
Low-Risk	0	Reference	6.2%	522 (38.3%)
Intermediate	1	2.99 (1.97 – 4.54)	17.9%	445 (32.7%)
High	2-3	9.02 (6.15 – 13.2)	44.2%	396 (29.1%)

Adicionalmente, se consideró el valor que las anomalías citogenéticas podían otorgar, identificándose a las t(4;14), t(14;16), +1q y la del/monosomía 13 por FISH como las más relevantes.

Combinando todos los factores, se definieron entonces por este modelo 4 grupos con diferente pronóstico: **bajo riesgo** (ninguno de los factores, 6% de progresión a dos años); **riesgo intermedio-bajo** (un factor presente, 23% de riesgo de progresión); **riesgo intermedio** (dos factores, 46% de riesgo) y **alto riesgo con** 63% de progresión (con 3 o más factores presentes).

En base al análisis univariado y multivariado de los 3 factores de riesgo analizados conjuntamente con las anomalías citogenéticas, se pudo crear una herramienta (disponible como aplicación) para individualizar el riesgo de desarrollar MM en dos años de cada paciente (Figura C):

Puntaje 0-4: 3.8%

Puntaje 5-8: 26%

Puntaje 9-12: 51%

Puntaje >12: 73%

De esta forma, hoy se dispone de una herramienta global para detectar pacientes candidatos a tratamiento temprano (o a seguimiento más cercano).

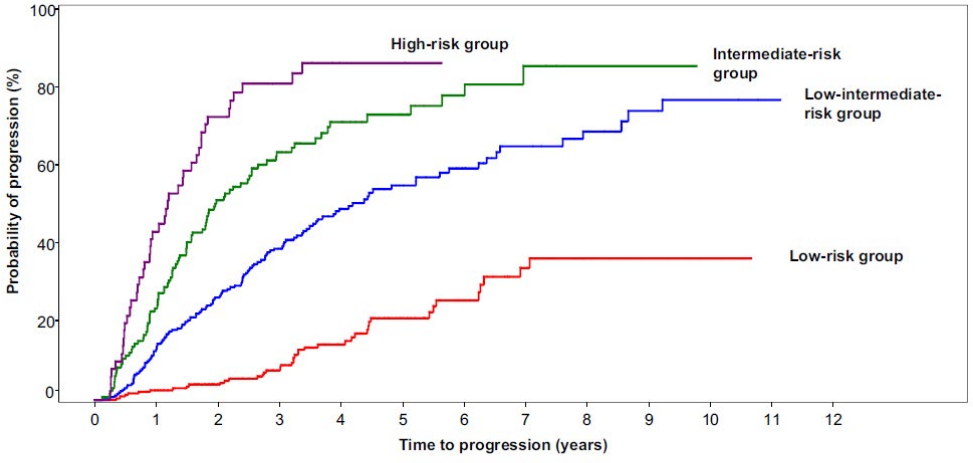
Los pacientes con SMM de alto riesgo son candidatos para ensayos con el objetivo de prevenir la progresión. La principal barrera para la terapia temprana es la incapacidad actual de definir con precisión el grupo de pacientes que se beneficiaría de ella y evitar un posible sobretratamiento.

Es fundamental que los pacientes con MS tengan un seguimiento estrecho que involucre el monitoreo de la hemoglobina (evaluar descenso con respecto a valores históricos del paciente), la pesquisa de lesiones óseas focales en forma temprana por RNM (previas al desarrollo de lesiones líticas). Asimismo requieren seguimiento con CLL, ya que es un biomarcador indicador de inicio de tratamiento.

A la fecha, el mieloma *"smoldering"* no tiene criterio de tratamiento en la práctica clínica. En la medida de lo posible sería deseable incorporar a los pacientes que pueden ser definidos como de alto riesgo según el índice 20-2-20 a protocolos de investigación de tratamiento tanto para detener su progresión como para intentar su cura temprana.

El próximo desafío es establecer qué grupo de los MS (por ejemplo éste de alto riesgo según el nuevo índice) se beneficiaría de un tratamiento precoz. Por ahora un seguimiento cercano de los mismos para detectar la aparición de indicadores tempranos de tratamiento, es la conducta adecuada.

Figura C



Risk Stratification groups	Total risk score	Hazard Ratio (95% CI)	Risk of progression (2 years)	# of patients
Low	0-4	Reference	3.8%	241 (35.0%)
Low-intermediate	5-8	7.56 (3.77 – 15.2)	26.2%	264 (38.3%)
Intermediate	9-12	17.3 (8.63 – 34.8)	51.1%	133 (19.3%)
High	>12	31.9 (15.4 – 66.3)	72.5%	51 (7.4%)

Conflictos de interés: La autora declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Takeda, Raffo, Varifarma y Teva por concepto de conferencias y por parte de Janssen, Sanofi y Gador por concepto de consultoría.

Bibliografía

1. Kyle RA, Greipp PR. Smoldering Multiple Myeloma. New Engl J Med. 1980; 302:1347-1349.
2. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM et al. Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma. New Engl. J Med. 2007; 356:2582-2590.
3. Pérez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple mieloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. Blood. 2007; 110(7):2586-2592.
4. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM et al. Clinical course of light-chain mouldering multiple myeloma (idiopathic Bence Jones proteinuria):a retrospective cohort study. Lancet Haematol. 2014; 1(1):e28-e36.
5. Rosiñol L, Bladé J, Esteve J et al. Smoldering multiple myeloma: natural history and recognition of an evolving type. Br J Haematol. 2003; 123(4): 631-636.
6. Gonzalez-Calle V, Dávila J, Mateos MV et al. Bence Jones proteinuria in smoldering multiple myeloma as a predictor marker of progression to symptomatic multiple myeloma. Leukemia. 2016; 30:2026-2031.
7. Rajkumar SV, Gupta V, Fonseca R et al. Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. Leukemia. 2013; 27(8):1738-1744.
8. Neben K, Jauch A, Hielscher T et al. Progression in smoldering myeloma is independently determined by the chromosomal abnormalities del(17p), t(4;14), gain 1q, hyperdiploidy, and tumor load. J Clin Oncol. 2013; 31(34):4325-4332.
9. Dhodapkar MV, Sexton R, Waheed S et al. Clinical, genomic, and imaging predictors of myeloma progression from asymptomatic monoclonal gammopathies (SWOG S0120).Blood. 2014; 123(1):78-85.
10. Bustoros M, Sklavenitis-Pistofidis R, Ghobrial IM et al. Genomic profiling of smoldering multiple myeloma identifies patients at a high risk of disease progression. J Clin Oncol. 2020; 38:2380-2389.
11. Misund K, Keane N, Bersagel PL et al. MYC dysregulation in the progression of multiple myeloma. Leukemia. 2020; 34:322-326.
12. Dispenzieri A, Kyle R, Rajkumar SV et al. Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. Blood. 2008; 111:785-789.
13. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, San Miguel JF et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014; 15:e538-e544.
14. Lakshman, A. et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. Blood Cancer J. 2018. 8; 59.
15. Fernández de Larrea C, Bladé J, Rosiñol L et al. Evolving M-protein pattern in patients with smoldering multiple myeloma: impact on early progression. Leukemia. 2018;32:1427-1434.
16. Mateos MV, Kumar S, San Miguel J et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). Blood Cancer Journal. 2020; 10:102.

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.

Manejo de ruxolitinib en neoplasias mieloproliferativas crónicas Philadelfia negativas

Management of Ph negative chronic myeloproliferative neoplasms with ruxolitinib

Rojas, Francisca

Hospital de Clínicas JSM UBA.

francarojas@hotmail.com

MIELOFIBROSIS

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 433-442
Octubre 2021

Palabras claves: neoplasias mieloproliferativas crónicas, ruxolitinib, toxicidades.

Keywords: chronic myeloproliferative neoplasms, ruxolitinib, toxicities.

Ruxolitinib es un inhibidor oral potente y selectivo de Janus quinasa JAK1 y JAK2, utilizado para el tratamiento de mielofibrosis primaria (MFP) y de policitemia vera (PV) en pacientes resistentes o intolerantes a hidroxiurea; ambas neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) que se caracterizan por la activación aberrante de la ruta de JAK-STAT. Actualmente el tratamiento está dirigido al control de los síntomas. En MFP el tratamiento con ruxolitinib resulta en una reducción significativa en el tamaño del bazo y en una disminución de los síntomas en la mayoría de los pacientes así como también parecería tener un efecto favorable en la sobrevida de los pacientes. En PV, el ruxolitinib controla en forma efectiva el hematocrito (Hto) y reduce la esplenomegalia. Ruxolitinib también está bajo investigación para el tratamiento de la enfermedad de injerto versus-huésped (GVHD) después del trasplante de células madres hematopoyéticas (TCPH). Las toxicidades de ruxolitinib incluyen la mielosupresión, lo que resulta en la trombocitopenia y anemia, además de las reactivaciones virales. El manejo de la mielosupresión en estos pacientes es esencial debido a que pueden ser una limitante de la dosis. La metabolización de ruxolitinib a través de CYP3A4 debe considerarse particularmente si se coadministra con inhibidores potentes de CYP3A4. Además su manejo en situaciones especiales debe ser tenido en cuenta. Actualmente otros inhibidores de JAK están bajo investigación para su uso en NMPC, así como también en otras enfermedades oncoinflamatorias.
Este artículo tiene como objetivo realizar recomendaciones prácticas para el manejo de ruxolitinib fundamentado en la evidencia actual disponible.

Introducción

En Argentina ruxolitinib fue aprobado por el ANMAT para su uso en el tratamiento de pacientes adultos con MFP o secundaria en 2013, y para pacientes con PV resistentes o intolerantes a hidroxiurea en 2015.
La MFP es una enfermedad clonal de la célula madre progenitora hematopoyética con producción aberrante de citoquinas y factores de crecimiento,

que llevan a una proliferación de fibroblastos policlonales con fibrosis progresiva de la médula ósea y desarrollo de hematopoyesis extramedular. La patogénesis exacta de la mielofibrosis (MF) es desconocida, pero la existencia de genes aberrantes asociados a la activación de JAK-STAT, más comúnmente JAK2V617F, pero también CALR o MPL (mutaciones conductoras) desempeña un papel importante en la mayoría de los pacientes con MFP[1]. Clínicamente se caracteriza por presentar esplenomegalia, citopenias, síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna), síntomas relacionados con la enfermedad (fatiga, prurito y dolor abdominal) y una sobrevida pobre. Puede ser *de novo* como MFP, o secundaria luego de PV (MF-PPV) o trombocitemia esencial (MF-PTE)[2,3,4]. La MFP está considerada actualmente como una enfermedad oncoinflamatoria.

En la actualidad, el único tratamiento curativo para la MFP es el TCPH alogénico. Sin embargo, la mayoría de los pacientes son no elegibles para el trasplante por la edad al diagnóstico y las comorbilidades en este grupo etario. En consecuencia, el tratamiento actual para la gran mayoría de los pacientes está dirigido al control de los síntomas, tanto de la esplenomegalia como de los síntomas constitucionales y de la enfermedad, además del manejo de las citopenias y sus consecuencias como el sangrado, así como de la trombosis y la transformación leucémica y, de ser posible, prolongar la sobrevida[2,3].

En la actualidad, los esfuerzos se centran en el uso clínico de inhibidores de JAK2 para tratar la MFP. Por tal motivo, se recomienda al diagnóstico y durante la evolución de la enfermedad, la estratificación del riesgo de estos pacientes. El DIPSS, basado en variables hematológicas y clínicas, o DIPSS-plus[17,18]. basado en variables hematológicas, clínicas y citogenéticas, son los sistemas recomendados para la evaluación pronóstica durante el curso de la enfermedad. Se recomienda además el estudio de otras mutaciones (llamadas cooperadoras) en *ASXL1*, *IDH1/2, EZH2* y/o *SRSF2* durante el curso de la enfermedad; se debería intentar el estudio de al menos la mutación *ASXL1*, para las decisiones terapéuticas en pacientes seleccionados con MFP, en particular decidir un trasplante en aquellos que tienen una categoría de riesgo intermedio 1 de acuerdo con la puntuación DIPSS / DIPSS-plus[3,10].

La PV es una NMPC que se caracteriza por un aumento absoluto de la masa globular eritrocitaria, asociado o no a grados variables de leucocitosis o trombocitosis. La mayoría de los pacientes con PV tienen una mutación en JAK2 (96% V617F y 3% mutaciones del exón 12)[4,9,10]; presentan medianas de sobrevidas más prolongadas (14 años), y en menores de 60 años puede extenderse a 24 años[4,9,10]. La edad avanzada, leucocitosis y trombosis son factores de riesgo desfavorables. La tasa de transformación a leucemia aguda y progresión a mielofibrosis a 10 años es < a 5% y < a 10% respectivamente[19]. Por el contrario, el riesgo de trombosis es > a 20%[19] y el de hemorragias de 10-15%[20]. Los pacientes pueden desarrollar síntomas vasomotores y/o prurito. Debemos considerar que algunos pacientes desarrollan una enfermedad de von Willebrand adquirida (en especial con recuento de plaquetas >1000 x 10^9/L), con el consiguiente aumento en el riesgo de sangrados[21].

El tratamiento está dirigido a prevenir los eventos trombo-hemorrágicos fundamentalmente, y a controlar los síntomas secundarios a los trastornos de la microcirculación[3], evitando aumentar el riesgo de progresión a fibrosis o leucemia aguda[3]. Quedó demostrado el beneficio de la aspirina a dosis de 100 mg/día en pacientes con PV de cualquier riesgo, que no tengan contraindicaciones para recibirla, para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares[22]. También quedó demostrado que pacientes con Hto < a 45% tienen menor riesgo de trombosis que los que tienen Hto de mayor valor[23].

En pacientes con diagnóstico de PV de alto riesgo trombótico, que requieran flebotomías frecuentes (o tengan intolerancia a las mismas), leucocitosis progresiva, esplenomegalia significativa o síntomas asociados no controlados con medidas generales, tienen indicación de tratamiento citorreductor. La hidroxiurea o el interferón alfa recombinante (rIFNα) son las terapias citorreductoras de primera línea recomendadas a cualquier edad[3]. Si bien la mayoría de los pacientes logran una respuesta adecuada, un 15% de ellos son refractarios;[24] estos pacientes tienen una sobrevida acortada con respecto al resto[3,26]. La terapia convencional de segunda línea en PV incluye hidroxiurea como sustituto de rIFNα y de rIFNα como sustituto de hidroxiurea. Recientemente, los ensayos RESPONSE de fase 3 informaron la eficacia de ruxolitinib en individuos con PV que eran resistentes o intolerantes a la hidroxiurea[3,9,25,26].

Ruxolitinib. Mecanismo de acción. Propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas

Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las quinasas de la familia JANUS (JAK) JAK1 y JAK2, implicadas en la mediación de la transducción de señales iniciadas por varias citoquinas y factores de crecimiento, implicados en la hematopoyesis y la función inmunitaria. La transducción de señales vía JAK implica la incorporación de STAT a los receptores de las citoquinas. La desregulación de la vía JAK-STAT se ha asociado a diversas neoplasias malignas con una mayor proliferación y sobrevida de células malignas. La MF y la PV son NMPC que presentan desregulación de la transducción de señales mediadas por las enzimas JAK1 y JAK2. Los pacientes con MF presentan una desregulación de la transducción de señales mediadas por las JAK, independientemente del estado (positivo o negativo) de la mutación JAK-2V617F. Más del 95% de los pacientes con PV tienen mutaciones activadoras en el gen *JAK2* (V617F o en el exón 12). Ruxolitinib inhibe la vía de transducción de señales JAK-STAT y la proliferación celular en modelos celulares dependientes de citoquinas, de las neoplasias malignas hematológicas.

Ruxolitinib inhibe la fosforilación de STAT3, inducida por citoquinas, en sangre de individuos sanos y pacientes con MF. Dos horas después de administrar el medicamento se logra la inhibición máxima de la fosforilación de STAT3, la cual regresa a los niveles iniciales hacia las 8 horas, no se produce acumulación del compuesto original ni de metabolitos activos. En pacientes con MF, el aumento inicial de los marcadores de la inflamación asociados a síntomas generales, como TNF alfa, IL-6 y CRP, disminuyó; al igual que en los pacientes con PV.

Ruxolitinib es una molécula que se absorbe rápidamente después de la administración oral. Se fija a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. No atraviesa la barrera hematoencefálica. La biodisponibilidad no se afecta significativamente por la ingesta de comida concomitante, por lo que puede administrarse con las comidas o alejado de ellas. Sin embargo, una dieta muy calórica rica en grasas puede retrasar su absorción. Su vida media es de 3 horas, por lo que debe administrarse 2 veces por día. Las enzimas CYP3A4 así como la CYP2C9 son las principales responsables de su metabolismo, por lo cual hay que ajustar dosis al usar inhibidores de estas enzimas. Se elimina principalmente por orina y en menor medida por las heces[11].

Datos clínicos

La eficacia clínica del ruxolitinib en la MFP, MF-PPV y MF-PTE se ha evaluado en varios ensayos clínicos.

Se realizaron dos estudios aleatorizados de fase 3, COMFORT I y COMFORT II, en pacientes con MFP y MF secundaria a PV y TE. Ambos estudios incorporaron pacientes con esplenomegalia palpable mayor a 5 cm debajo del reborde costal y pacientes con índice de riesgo IPSS intermedio 2 y alto, según criterios del Grupo de Trabajo Internacional (IWG). COMFORT I fue un estudio doble ciego, controlado, aleatorizado, que comparó placebo vs ruxolitinib[5,6,7]. Se enrolaron 309 pacientes que recibieron ruxolitinib (n 155) vía oral dos veces al día (15 o 20 mg por recuento de plaquetas inicial) o placebo (n 154). A 3 años los datos de COMFORT-I demostraron que ruxolitinib redujo la esplenomegalia y prolongó la sobrevida global (SG) frente a placebo[6]. Todos los pacientes evaluables en el grupo placebo habían discontinuado (40/151 [26,5%]) o cruzado a ruxolitinib (111/151 [73,5%]). A los 5 años el 27,7% (43/155) de los pacientes originalmente asignados al azar a ruxolitinib y el 25,2% (28/111) de los que cambiaron a ruxolitinib estaban recibiendo tratamiento en el estudio, cuatro pacientes en el grupo aleatorizado con ruxolitinib que interrumpieron el estudio pasaron a la marca comercial ruxolitinib. Entre los pacientes originalmente asignados al azar a ruxolitinib, el 59,4% (92/155) había logrado una reducción ≥ a 35% en el volumen del bazo en cualquier momento durante el estudio, con una duración media de respuesta de 168,3 semanas (Figura 1).

En el análisis de los 5 años, la mediana de seguimiento de SG fue de 268,4 semanas para el grupo de ruxolitinib, y 269,0 semanas para el grupo placebo[7]. Los pacientes aleatorizados a ruxolitinib experimentaron una mayor SG en comparación con los del grupo placebo. La mediana de SG no se alcanzó en los pacientes aleatorizados al grupo de ruxolitinib. Entre los pacientes aleatorizados a placebo, la mediana de SG fue de 108 semanas para los pacientes que cruzaron a ruxolitinib y 200 semanas para todos los pacientes (HR, 0,69; IC del 95%, 0,50-0,96; P = 0,025) (Figura 2).

Con respecto al perfil de seguridad, la mediana de duración de la exposición a ruxolitinib fue 149,3

Figura 1. Duración de la reducción ≥ a 35% desde el valor inicial en el volumen del bazo. La duración de la respuesta del bazo se evaluó para los 92 pacientes en el grupo de ruxolitinib que logró una reducción ≥ a 35% del valor inicial en el volumen del bazo[7].

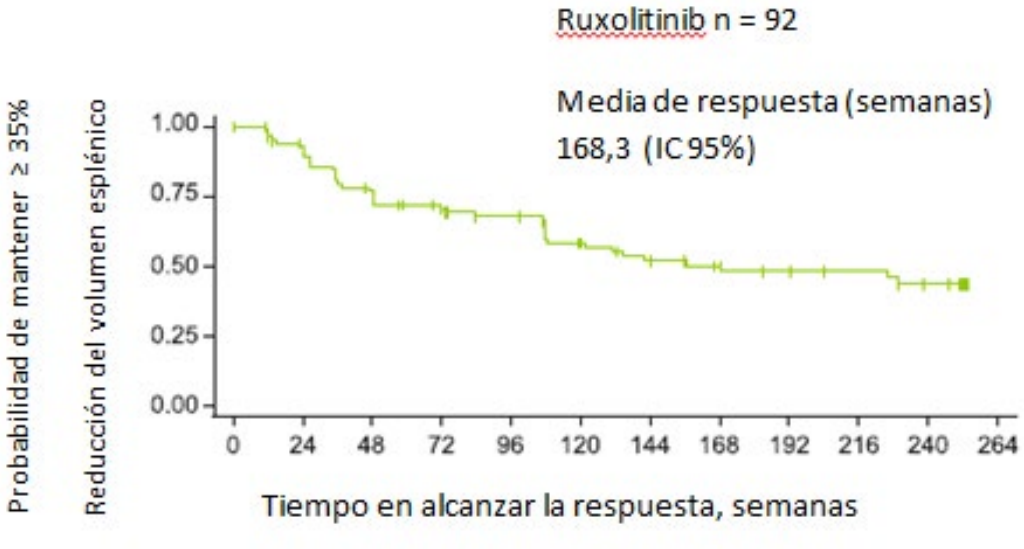
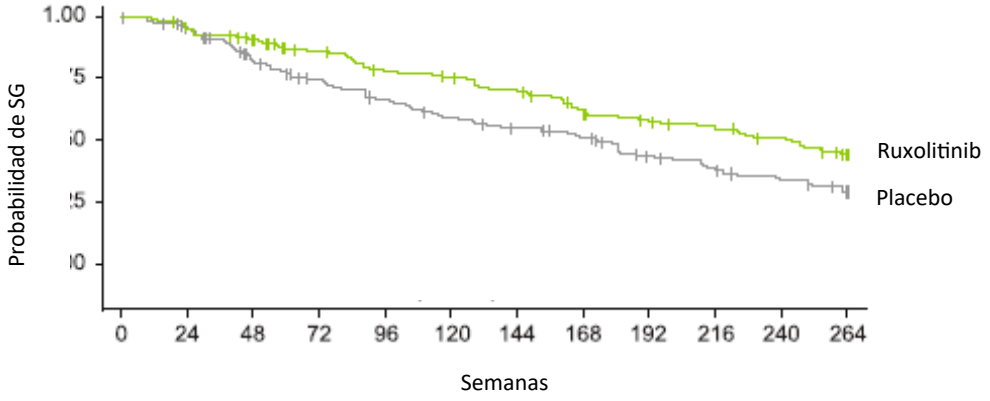


Figura 2. SG promedio. El análisis de SG incluyó a todos los pacientes que murieron durante el estudio o durante el seguimiento a largo plazo después de la interrupción del tratamiento del estudio [7].



semanas en el grupo aleatorizado a ruxolitinib y 111,0 semanas en el grupo que cruzó a ruxolitinib. La mediana de duración de la exposición al placebo fue de 37,1 semanas. La incidencia de eventos adversos (EA) no hematológicas y la aparición de nuevos eventos en general, se estabilizó o disminuyó a largo del tratamiento en el grupo aleatorizado con ruxolitinib. La aparición de nuevos EA no hematológicos de todos los grados comenzaron ≥ a 48 meses después de haber iniciado ruxolitinib y fueron fatiga (33,3%), neumonía (16,4%), constipación (16,0%), tos (15,4%) y cefalea (15,4%); los EA grado 3 o 4 más comunes fueron neumonía (15,6%), insuficiencia cardíaca congestiva (6,2%), sepsis (6,2%) y carcinoma de células escamosas (6,2%). (Tabla 1)[7]. La anemia y trombocitopenia (por valores de laboratorio) se presentaron en la mayoría de los pacientes en el grupo aleatorizado a ruxolitinib (98,7 y 83,9%, respectivamente). Los EA grado 3 o 4 nuevos de anemia, trombocitopenia y leucopenia se presentaron con mayor frecuencia dentro de los primeros 6 meses de tratamiento, disminuyendo a partir de entonces. Ningún paciente en el grupo de ruxolitinib presentó EA hematológico grado 3 o 4 nuevo o tuvo empeoramiento después del mes 42. En general, los niveles de hemoglobina, plaquetas y leucocitos disminuyeron durante las primeras 12 semanas de tratamiento con ruxolitinib inicial o con la rama

Tabla 1. Incidencia de EA no hematológicos de todos los grados, agrupados por intervalo de tiempo de tratamiento en pacientes aleatorizados a ruxolitinib (n=155)[7].

Eventos %	**0 < 12 meses**	**12 < 24 meses**	**24 < 36 meses**	**36 < 48 meses**	**≥ 48 meses**
Fatiga	29.0	15.2	15.3	11.1	33.3
Diarrea	27.8	6,7	10,8	10,8	14,6
Equimosis	21.2	10.4	5.7	1.8	4.0
Disnea	19.2	10.2	2.9	3.7	12.0
Mareos	18.1	10.4	3.0	2.0	4.7
Dolor en extremidades	18.0	6.2	4.2	3.9	4.7
Edemas periféricos	17.9	7.0	10.7	5.6	8.7
Cefalea	16.6	5.1	4.0	6.9	15.4
Náuseas	16.6	6.8	5.1	8.2	14.5
Constipación	14.5	9.5	10.2	7.1	16.0
Dolor abdominal	13.8	5.7	3.6	6.1	13.6
Insomnio	13.8	6.7	3.8	1.6	3.6
Vómitos	13.7	2.8	2.4	6.2	13.8
Fiebre	13.5	7.3	8.5	4.8	7.3
Tos	13.1	13.3	4.0	6.8	15.4
Artralgia	11.8	5.8	7.9	11.2	14.0
Espasmos musculares	9.8	2.9	8.6	10.3	4.3
Dolor de espalda	9.1	10.3	0	6.9	11.8
Sudoración nocturna	9.1	2.8	3.7	1.6	14.3
Neumonía	9.0	6.4	3.6	4.6	16.4
Infecciones tracto respiratorio superior	7.7	11.1	5.4	7.3	12.5
Caídas	4.9	1.8	1.1	4.4	13.1
Dolor musculoesquelético	4.9	4.5	8.2	3.2	13.8
Prurito	4.9	7.2	1.2	1.6	10.3
Herpes zoster	2.1	3.5	3.4	4.5	10.3
Carcinoma células escamosas	0	0.9	2.2	2.8	12.5

cruzada, aumentando y estabilizándose a partir de entonces.

Los EA graves ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento con ruxolitinib en el 66,5% de pacientes en el grupo aleatorizado a ruxolitinib y 66,7% de pacientes en el grupo cruzado a ruxolitinib. Los EA graves frecuentes, que ocurrieron en ≥ a 4% de los pacientes en ambos grupos de ruxolitinib, fueron neumonía, anemia, sepsis e insuficiencia cardíaca. La trombocitopenia fue la causa más frecuente de reducción de dosis, en 75/155 (48,4%) y 36/111 (32,4%) de pacientes del grupo de tratamiento aleatorizado a ruxolitinib y el grupo cruzado respectivamente. Los EA dieron lugar a la interrupción del tratamiento en el 32,3% de los pacientes originalmente aleatorizados a ruxolitinib, 35,1% en el grupo que cruzó a ruxolitinib, y 12,6% durante el tratamiento con placebo. Las razones más comunes de discontinuación que ocurren en ≥ a 2.0% de pacientes fueron, progresión de la enfermedad (3,2%), leucemia mieloide aguda (LMA) (2,6%) y anemia (2,6%) en el grupo aleatorizado con ruxolitinib; y trombocitopenia (3,6%) y LMA (3,6%) en el grupo cruzado a ruxolitinib. Las infecciones por herpes zóster ocurrieron en tasas más altas en pacientes tratados con ruxolitinib en comparación con placebo.

Todos los EA fueron de grado 1 o 2, y se resolvieron sin secuelas a largo plazo. El único evento grave de herpes se produjo en un paciente aleatorizado a recibir placebo y después pasó a ruxolitinib. La sepsis ocurrió a tasas similares entre pacientes tratados con ruxolitinib y los que recibieron placebo.

Otras infecciones, que incluyen neumonía, sepsis, infección del tracto respiratorio superior e infección del tracto urinario, ocurrieron en tasas similares o más bajas con ruxolitinib en comparación con placebo. Sin embargo, la neumonía de grado 3 o 4 fue el EA más común observado después de 48 meses de tratamiento con ruxolitinib. Se evidenciaron cánceres de piel no melanoma en pacientes tratados con ruxolitinib; pero éstos ocurrieron a tasas similares o inferiores a las observadas durante el tratamiento con placebo. Finalmente, la incidencia de transformación a LMA en el grupo aleatorizado con ruxolitinib y el grupo cruzado fue consistente con informes anteriores en pacientes con MF[7]. Aunque ningún paciente desarrolló LMA durante el tratamiento con placebo, la exposición media de este grupo fue de 37,1 semanas y puede no haber sido tiempo suficiente para observar dichas transformaciones considerando que la mediana del tiempo desde la primera dosis de ruxolitinib hasta el diagnóstico de LMA fue 119,7 semanas en el grupo aleatorizado a ruxolitinib[7].

COMFORT II enroló 219 pacientes y comparó la seguridad y eficacia de ruxolitinib con la mejor terapia disponible (MTD) en pacientes con MFP, MF-PPV y MF-PTE. También a los pacientes se les permitió cruzar del brazo MTD a recibir ruxolitinib. Se encontraron hallazgos similares a COMFORT I en el análisis de los 5 años[8]. Esto apoya a ruxolitinib como una opción de tratamiento eficaz a largo plazo para pacientes con MF de riesgo intermedio-2 o alto[8].

JUMP es un ensayo de acceso ampliado de fase 3b para pacientes sin acceso a ruxolitinib fuera de un estudio clínico. Es el ensayo clínico más grande hasta la fecha en pacientes con MF que han sido tratados con ruxolitinib. Se evaluaron 1.144 pacientes con MF de riesgo intermedio o alto, además de un análisis separado de 163 pacientes con MF de riesgo intermedio 1 (una población de pacientes no incluidos en los estudios de fase 3 de COMFORT). Los EA más comunes fueron los hematológicos, anemia y trombocitopenia, pero éstos llevaron a la suspensión del tratamiento sólo en unos pocos casos. Los EA no hematológicos más comunes fueron principalmente de grado 1-2 e incluyeron diarrea, fiebre, fatiga y astenia. Las tasas de infecciones fueron bajas y principalmente grado 1-2 y no se observaron infecciones nuevas o inesperadas. El perfil de seguridad y eficacia en todos los grupos de riesgo fue similar. En general, ruxolitinib proporcionó reducciones clínicamente significativas en el tamaño del bazo y mejoría de los síntomas en pacientes con MF, incluyendo aquellos con enfermedad de riesgo intermedio 1, con un perfil de seguridad y eficacia similar a lo observado en los estudios COMFORT de fase 3[27].

En PV, el estudio RESPONSE, de fase 3, abierto, aleatorizado, incluyó 222 pacientes resistentes o intolerantes a la hidroxiurea. Un total de 110 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de ruxolitinib y 112 al grupo de MTD. La dosis inicial de ruxolitinib fue de 10 mg dos veces al día. En algunos pacientes la dosis se ajustó según la tolerancia y la eficacia del medicamento administrándose como máximo 25 mg dos veces al día. La MTD que el investigador eligió incluía hidroxiurea (59,5%), interferón o interferón pegilado, anagrelide, pipobromán y observación. Se valoró la "ausencia de necesidad de flebotomía" (control del Hto) así como una reducción de por lo menos el 35% en el volumen del bazo a la semana 32 en comparación con el inicio. Se logró el control del Hto en el 60% de los pacientes del grupo de ruxolitinib, comparativamente al 18.75% de los pacientes del grupo MTD, y se consiguió una reducción ≥ a 35% del volumen del bazo en el 40% de los pacientes de la rama de ruxolitinib vs el 0,9% de los pacientes del grupo de MTD. La proporción de pacientes que lograron una remisión hematológica completa fue del 23,6% con ruxolitinib comparado al 8.0% con MTD (p=0.0013)[9].

¿Quién debe ser tratado con ruxolitinib?

En Argentina, ruxolitinib en MF está indicado para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con MFP, MF-PPV y MF-PTE. En PV ruxolitinib está indicado para el tratamiento de los pacientes que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.

Ruxolitinib se recomienda para el tratamiento de pacientes con riesgo alto e intermedio-2 en MFP, MF-PPV y MF-PTE.

Actualmente hay evidencia limitada del beneficio clínico en pacientes con enfermedad de riesgo intermedio 1. Por el momento no hay ningún dato para utilizar ruxolitinib en pacientes con MFP con

IPSS de bajo riesgo[12].
Su uso en pacientes con pronóstico adverso por presencia de mutaciones de alto riesgo, debería ser abordado en futuros estudios clínicos. El hallazgo de las mutaciones *JAK2, CALR* y *MPL*, si bien son útiles para el diagnóstico, no tienen influencia en la decisión de tratar a los pacientes con ruxolitinib.
No es una droga que se considere de elección para mejorar citopenias relacionadas a la MF[10].

Manejo práctico de ruxolitinib.
La dosis para iniciar el tratamiento con ruxolitinib se determina según los recuentos basales de plaquetas (Tabla 2).
De presentar trombocitopenia basal entre 50 y 99 x 10^9/L, se recomienda una dosis inicial de 5 mg dos veces al día con controles de hemograma semanal. Si el recuento de plaquetas es estable, se recomienda aumentar la dosis de a 5 mg cada 4 semanas hasta alcanzar 10 mg dos veces al día[10].
Las tasas de respuesta son más altas en general con dosis de al menos 10 mg dos veces al día[5,6,8,12]. La dosis puede ajustarse según eficacia y tolerabilidad, hasta un máximo de 25 mg dos veces al día.
En pacientes con recuentos de plaquetas iniciales inferiores a 50 × 10^9/L se deberá considerar riesgo-beneficio y ruxolitinib puede iniciarse con 5 mg diarios con monitoreo cercano de las plaquetas[12].
Las dosis deben reducirse en aproximadamente un 50% en pacientes a los que se les administran inhibidores potentes del CYP3A4, como claritromicina, antifúngicos azólicos o antirretrovirales, tales como ritonavir[12].

Manejo de los EA hematológicos
Como se mencionó anteriormente, los EA hematológicos son los que más frecuentemente ocurren y se recomienda control de hemograma semanal o cada 2 semanas[5-7,10] al iniciar el tratamiento.
La anemia puede ser pronunciada en los primeros 2 a 3 meses de tratamiento. Es importante distinguir la anemia atribuible al tratamiento (que suele aparecer en los primeros meses del mismo), la anemia debida a la progresión de la enfermedad (que generalmente tiene un inicio tardío) y la anemia debida a causas secundarias. Para la anemia debida al tratamiento con ruxolitinib, las transfusiones de sangre deben ser consideradas en lugar de la reducción de la dosis, debido a que dosis más bajas de ruxolitinib son menos eficaces. La eritropoyetina, danazol o talidomida pueden ser de utilidad en el tratamiento de la anemia, pero se debe tener en cuenta que la respuesta a estas drogas adicionales no es rápida[7,10,12].
La trombocitopenia es indicación de ajuste de dosis (Tabla 3).

¿Cómo monitorear la respuesta y modificar la dosificación?
La eficacia debe evaluarse clínicamente mediante la palpación del bazo e hígado y por el interrogatorio

Tabla 2. Dosis según recuento de plaquetas[10]

Plaquetas	Dosis
>200 x 10^9 / L	20 mg dos veces al día
entre 100 × 10^9/ L y 200 × 10^9 / L	15 mg dos veces al día
entre 50 × 10^9/ L y 99 × 10^9 / L	5 mg dos veces al día
< 50 × 10^9 / L	Evaluar riesgo beneficio

Tabla 3. Ajuste de dosis en trombocitopenias[10].

Recuento de plaquetas	Dosis al momento de la disminución de las plaquetas				
	25 mg c/12 hs	20 mg c/12 hs	15 mg c/12 hs	10 mg c/1 2hs	5 mg c/12 hs
>125 x 10^9/L	No se requiere reducción de dosis				
<125 x 10^9/L	20 c/12 hs	15 c/12 hs	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
75 - <100 x 10^9/L	10 c/12 hs	10 c/12 hs	10 c/12 hs	Sin cambios	Sin cambios
50 - 75 x 10^9/L	5 c/12 hs	5 c/12 hs	5 c/12 hs	5 c/12 hs	Sin cambios
<50 x 10^9/L	Considerar interrumpir la administración de la dosis				

dirigido a los síntomas del paciente. No es necesario realizar resonancia magnética o ecografías seriadas, aunque se recomienda una ecografía anual para confirmar lo hallado al examen físico o ante dudas que pudieran surgir. Con respecto a los síntomas, se puede utilizar el formulario de evaluación de síntomas[28] para tener una valoración más objetiva en los controles clínicos. (Tabla 4).

La morfología de la médula ósea y la carga alélica de JAK2 no ayudan en la evaluación de la respuesta[12].

La seguridad es monitoreada principalmente por los recuentos de sangre periférica, y éstos deben realizarse, como ya se ha mencionado, cada 1 a 2 semanas al inicio del tratamiento.

El manejo de la dosis es la clave para manejar los EA[13]. Deben evitarse las interrupciones de dosis para prevenir el rebote repentino de los síntomas. Si bien la mejoría de la esplenomegalia y de los síntomas es mayor en pacientes con dosis de al menos 10 mg dos veces al día, algunos pacientes todavía pueden beneficiarse con dosis menores[12].

El fracaso en el tratamiento no debe ser determinado a menos que el paciente haya logrado una dosis máxima tolerada, o bien haya alcanzado una dosis de 25 mg dos veces al día. La mejoría de los pacientes tratados con ruxolitinib es rápida, y muchos han reportado una mejora significativa dentro de la primera semana o dos de tratamiento. Aproximadamente el 40-50% de los pacientes logran una reducción del 50% en la carga de síntomas a las 8 semanas[5,12], con pocos cambios en esta proporción hasta la semana 24. Si no hay respuesta sintomática o esplénica dentro de los 3 meses de tratamiento a pesar de dosis adecuadas, se deberá considerar otros enfoques en el tratamiento.

Duración del tratamiento y suspensión

La resistencia primaria es rara. Más del 80% de los pacientes tratados con ruxolitinib experimenta una reducción de al menos un 10% en el volumen del bazo, y este nivel de respuesta se asocia con mejoría significativa en los síntomas constitucionales[14]. Los mecanismos de resistencia secundaria no están del todo definidos.

Aproximadamente el 50% de los pacientes permanecen en tratamiento por 3 años. Las principales causas de interrupción son la progresión de la enfermedad, muerte y EA[12]. El tratamiento debe continuar hasta que el paciente deje de beneficiarse del mismo o se produzca una toxicidad inaceptable. La decisión de suspender el tratamiento se basa en la respuesta de los síntomas constitucionales, síntomas esplénicos y toxicidad hematológica (u otras). Los síntomas de la enfermedad y la esplenomegalia suelen reaparecer dentro de una semana después de suspender el ruxolitinib. No debe confundirse con un síndrome de abstinencia aguda (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) que se ha informado en un pequeño número de pacientes[14,15]. Varios de estos casos que involucraron suspensión de ruxolitinib fueron debido a una enfermedad intercurrente como la sepsis. En tales casos, una reducción progresiva de la dosis de ruxolitinib durante 7 a 10 días, y/o tratamiento concomitante con esteroides (20-30 mg al día de meprednisona) puede ser beneficioso[16].

Tabla 4. Valoración de los síntomas en NMPC.

Síntoma	Puntuación 0 a 10 (0: ausente; 1: mejor; 10: peor)
Saciedad precoz	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
Malestar abdominal	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
Inactividad	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
Dificultades para la concentración	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
Hormigueos/entumecimiento	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
Sudoración nocturna	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
Prurito	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
Dolores óseos	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
Fiebre	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10
Pérdida de peso	0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10

Tratamiento de grupos especiales

Insuficiencia renal y hepática

Las reducciones de dosis pueden ser necesarias cuando la depuración de creatinina es inferior a 30 ml/min[12,29]. Ruxolitinib debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal significativa y recuentos de plaquetas basales por debajo de 100 × 10^9/L[29]. Los datos disponibles para determinar la mejor dosificación en pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis son escasos. En pacientes con MF se recomienda una dosis inicial única de 15 a 20 mg por día según recuento inicial de plaquetas, y dosis únicas subsecuentes administradas después de cada sesión de diálisis. En pacientes con PV, la dosis inicial recomendada en insuficiencia renal terminal en hemodiálisis es una sola dosis de 10 mg, que se administrará después de la diálisis y solamente el día de la misma con monitoreo estricto[10,12].

En pacientes con insuficiencia hepática (enzimas hepáticas mayores a 1,5 del límite superior normal) la dosis de ruxolitinib debe reducirse en un 50%[29]. Ruxolitinib debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática que tienen recuentos de plaquetas inferiores a 100 × 10^9/L[12].

Pacientes sometidos a TCPH

Los datos actuales sugieren que el uso de ruxolitinib previo al trasplante mejora el estado general y el tamaño del bazo, sin afectar negativamente al mismo[10,12,30]. Si se usa previamente al trasplante, ruxolitinib debe continuarse hasta el inicio del acondicionamiento para evitar el rebote de citoquinas. Ruxolitinib no debe ser considerado una alternativa al trasplante en pacientes candidatos, de riesgo intermedio-2 y alto riesgo.

Trombosis

No hay evidencia directa del efecto de ruxolitinib sobre riesgo de trombosis en MF. El tratamiento con ruxolitinib en un estudio de fase 3 se asoció con una tasa más baja de trombosis en pacientes con PV[31]. Sin embargo, el número de pacientes era pequeño y la diferencia no era estadísticamente significativa. Se debe considerar que un número sustancial de pacientes con MF están en tratamiento anticoagulante o antiplaquetario. El riesgo de hemorragia aumenta en estos pacientes y se deben evaluar cuidadosamente los riesgos y los beneficios antes de iniciar el tratamiento con ruxolitinib en pacientes con aumento del riesgo de hemorragia.

Pacientes esplenectomizados

El ruxolitinib puede ofrecer beneficios a los pacientes que se han sometido a esplenectomía, incluidas mejoras en la hepatomegalia y los síntomas relacionados con la enfermedad[12].

Riesgo de infección y vacunación

La inhibición de la señalización JAK-STAT puede estar asociada con un mayor riesgo de infecciones[32]. Se ha notificado la reactivación de infecciones latentes durante el tratamiento con ruxolitinib, incluidos el virus de la hepatitis B (VHB), la tuberculosis y el virus de varicela zoster. Se debe considerar la búsqueda previa al tratamiento de VHB y los pacientes deben ser evaluados para tuberculosis activa o inactiva, según las recomendaciones locales. Los pacientes con infecciones crónicas de VHB deben ser tratados y controlados de acuerdo a las guías clínicas[32].

Conclusiones

El ruxolitinib es la primera droga aprobada que mejorara significativamente la calidad de vida de pacientes con MFP, MF-PPV y MF-PTE, al igual que pacientes con PV resistentes/intolerantes a hidroxiurea. Las evidencias actuales demuestran cada vez más el efecto positivo sobre la SG en estos pacientes. Se debería evitar la "sub-dosificación profiláctica" manteniendo el máximo de dosis tolerado para lograr los mayores beneficios. Para ello es fundamental el manejo de dosis en ciertos grupos de pacientes y de situaciones especiales. Las recomendaciones actuales tienden a continuar el tratamiento con ruxolitinib hasta falla o toxicidad inaceptable. Todavía queda por determinar a futuro, el rol de ruxolitinib en algunos subgrupos de pacientes.

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

Bibliografía

1. Patel KP, Newberry KJ, Luthra R et al. Correlation of mutation profile and response in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib. Blood. 2015; 126: 790-7.
2. Cervantes F. How I treat myelofibrosis. Blood. 2014; 124: 2635-42.
3. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi A et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European Leukemia Net. Leukemia. 2018 May; 32(5): 1057-1069.
4. Arber D, Orazi A et al. The 2016 Revision to the world Health Organization (WHO) classification of myeloid Neoplasm and acute leukemia. Blood. 2016; 127, 20: 2391.
5. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012; 366: 799-807.
6. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow up of COMFORT-I. Haematologica. 2015; 100:479-88.
7. Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. J Hematol Oncol. 2017 Feb 22;10(1):55.
8. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. Leukemia. 2016;30:1701-7.
9. Vannucchi A, Kiladjian JJ, Griesshammer M y col. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. N Engl J Med. 2015; 372: 426-35.
10. Castro Ríos M., Vicente A. y col. Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas. Guías Sociedad Argentina de Hematología 2019.
11. Shi JG, Chen X, Mcgee RF et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of orally dosed INCB018424 phosphate in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2011; 51: 1644-1654.
12. P. J. Ho, P. Marlton, C. Tam et al. Practical management of myelofibrosis with ruxolitinib. IMJ, 2015; 45: 1221-1230.
13. Mesa RA, Komrokji RS, Sun W et al. Optimizing dose titrationof ruxolitinib: the COMFORT-I experience. Blood. 2013; 122: 4062-4062.
14. Mesa RA, Gotlib J, Gupta V et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosisrelated symptoms and other patientreported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2013; 31: 1285-92. Dai T, Friedman EW, Barta SK. Ruxolitinib withdrawal syndrome leading to tumor lysis. J Clin Oncol. 2013; 31: 430-2.
15. Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. Mayo Clin Proc. 2011; 86: 1188-91.
16. Harrison C, Mesa R, Ross D et al. Practical management of patients with myelofibrosis receiving ruxolitinib. Expert Rev Hematol. 2013; 6: 511-23.
17. Passamonti F, Cervantes F, Vanucchi. Dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). Blood. 2010, 115(9): 1703-08.
18. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R. DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count, and Transfusion Status. J Clin Oncol. 2011, 29: 392-397.
19. Tefferi A, Elliott M. Thrombosis in myeloproliferative disorders: prevalence, prognostic factors, and the role of leukocytes and JAK2V617F. Semin Thromb Hemost. 2007;33: 313-320.
20. Kander EM, Raza S, Zhou Z et al. Bleeding complications in BCR-ABL negative myeloproliferative neoplasms: prevalence, type, and risk factors in a single-center cohort. Int J Hematol. 2015; 102: 587-593.
21. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W et al. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera. Semin Thromb Hemost. 2006;32: 589-604.
22. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. N Engl J Med. 2004; 350: 114-124.
23. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. N Engl J Med. 2013; 368: 22-33.
24. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. Br J Haematol. 2010; 148: 961-3.
25. Mesa R, Vannucchi A, Yacoub A et al. The Efficacy and Safety of Continued Hydroxyurea Therapy Versus Switching to Ruxolitinib in Patients with Polycythemia Vera: A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Symptom Study (RELIEF). Blood. 2014; 124: 3168.
26. Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. Lancet Oncol. 2017; 18: 88-99.
27. Al-Ali HK, Griesshammer M, Philipp Le Coutre P et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. Haematologica. 2016 Volume 101(9):1065-1073.
28. Rai E, Dueck A, Geye H et al. Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Symptom Assessment Form Total Symptom Score: Prospective. International Assessment of an Abbreviated Symptom Burden Scoring System Among Patients With MPNs. J Clin Oncol. 2012; 30:4098-410.
29. Harrison C, Mesa R, Ross D et al. Practical managementof patients with myelofibrosis receiving ruxolitinib. Expert Rev Hematol. 2013; 6: 511-23.
30. Stubig T, Alchalby H, Ditschkowski M et al. JAK inhibition with ruxolitinib as pretreatment for allogeneic stem cell transplantation in primary or post-ET/PV myelofibrosis. Leukemia. 2014; 28: 1736-8.
31. Hasselbalch HC, Bjorn ME. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med. 2015; 372: 1670-1.
32. Heine A, Brossart P, Wolf D. Ruxolitinib is a potent immunosuppressive compound: is it time for anti-infective prophylaxis? Blood. 2013; 122: 3843-4.

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.

Trasplante de médula ósea en mielofibrosis. ¿A quiénes? ¿Cuándo? ¿Cómo?

Bone marrow transplantation in myelofibrosis. Who, when and how to do it?

Jaimovich, Gregorio

Hospital Universitario Fundación Favaloro
Sanatorio Anchorena / Instituto de Trasplante y Alta Complejidad, ITAC

gregjaim@gmail.com

MIELOFIBROSIS

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 443-447
Octubre 2021

Palabras claves: mielofibrosis,
trasplante de médula ósea,
acondicionamiento pre trasplante.

Keywords: myelofibrosis,
bone marrow transplantation,
pre transplant conditioning.

Resumen

La mielofibrosis primaria (MF), objeto de la presentación, es un desorden mieloproliferativo de características heterogéneas respecto tanto a su clínica como al sustrato mutacional genómico. Junto a la policitemia vera y la trombocitemia esencial se pueden agrupar como trastornos mieloproliferativos relacionados al JAK2. La mielofibrosis se puede sub clasificar como en etapa "prefibrótica" o "fibrótica". Se estima que el 15% de los pacientes con policitemia vera o trombocitemia esencial van a desarrollar un cuadro similar a la mielofibrosis. A estos casos se los denomina como mielofibrosis post policitemia o trombocitemia, y son pasibles de recibir el mismo tratamiento que la forma primaria.

Las manifestaciones clínicas de la MF incluyen: anemia severa, hepato-esplenomegalia marcada, síntomas generales como fiebre, fatiga, sudoración, caquexia, dolores óseos, prurito, infarto esplénico, trombosis y hemorragias. Las causas de muerte se atribuyen a progresión a leucemia, que ocurre en el 20% de los casos, y a consecuencias de las citopenias causantes de infecciones y sangrado.

La posibilidad de actuar contra la mutación más difundida, como es la inhibición del JAK2, ha modificado significativamente la calidad de vida de la mayoría de los pacientes, mejorando la evolución, pero sin impactar en la sobrevida.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH), tanto de médula ósea como las obtenidas de la sangre periférica, sigue siendo la única terapia curativa. No obstante debemos conocer en profundidad e informar al paciente de los riesgos del procedimiento, no sólo de lo reportado en la literatura sino también en la experiencia del centro que plantea realizar el procedimiento. Si bien la adecuación de los regímenes de acondicionamiento y las mejoras en la prevención de la enfermedad de injerto vs huésped han disminuido la alta morbi-mortalidad que se asociaba al trasplante, haciéndolo accesible y aceptable a personas de mayor edad, las complicaciones graves y aun fatales siguen siendo altas. La ampliación del espectro de donantes, mediante la incorporación de, además del hermano HLA idéntico,

a los donantes no emparentados y a haplo-idénticos, han permitido incrementar en forma notoria el número de personas sometidas a trasplante por MF.

¿Quién es candidato a trasplante?

Para asistir en la decisión de quién se beneficiaría con el trasplante contamos con distintos índices pronósticos que permiten ubicar al paciente dentro de categorías de acuerdo a la presencia de factores de riesgo. Los mismos permitirían estimar la sobrevida e, implícitamente, si el caso en particular se beneficiaría con un trasplante (Tabla 1).

El IPSS, DIPSS y DIPSS plus permiten estratificar a los pacientes en grupos de riesgo bajo, que no cuenta con ningún factor de riesgo y estima para esta población una sobrevida media de 135 meses. El intermedio se divide en 2 sub-categorías: intermedio 1: con 1 factor de riesgo y sobrevida de 95 meses e intermedio 2, con 2 factores de riesgo y sobrevida de 48 meses. Finalmente, el riesgo alto lo tienen aquellos pacientes con 3 o más factores, lo que les confiere una sobrevida media de 27 meses. DIPSS utiliza los mismos factores pronósticos, pero se puede calcular en cualquier momento de la evolución, mientras que el IPSS sólo al diagnóstico. El DIPSS asigna 2 puntos a la Hb < 10 g/dL y los grupos de riesgo se modifican en consecuencia: bajo (0 factor). intermedio 1 (1 o 2 puntos), intermedio 2 (3 o 4 puntos) y riesgo alto (5 o 6 puntos). Finalmente, el DIPSS plus adiciona a los anteriores factores la necesidad de transfusiones, el recuento de plaquetas y un estudio citogenético desfavorable.

Mi sugerencia es considerar el trasplante en aquellos pacientes clasificados como de riesgo intermedio 2 (IPSS- DIPSS o DIPSS plus) y edad menor a 70 años. Como siempre, los grupos intermedios presentan situaciones a considerar: pacientes de riesgo intermedio 1 con requerimiento transfusional, blastos circulantes o con citogenético adverso pueden determinar que un paciente menor a 65 sea considerado candidato para el trasplante.

La edad puede jugar un papel importante en la decisión. El uso de regímenes condicionante de tipo mielo-ablativo (MAC), como los empleados en los primeros casos reportados, implicaban una alta mortalidad asociada al procedimiento. Con el advenimiento de acondicionamientos de intensidad y toxicidad reducida (RIC) la posibilidad de llevar al trasplante a mayores de 65 años es hoy más frecuente. Si bien en estos días se propone como edad límite 70 años, se deben considerar los casos especiales de pacientes sin comorbilidades y en muy buena condición general. La edad cronológica, en estos casos, debe ser reemplazada por una evaluación multidisciplinaria del riesgo para dichos candidatos.

La mayoría de los pacientes referidos a trasplante han usado ruxolitinib. Esto les permite llegar a esta instancia con una mejor condición general y el tamaño esplénico controlado. Esto último también acortaría el tiempo de engraftment. No se han reportado efectos adversos serios por el uso de ruxolitinib pre o peri trasplante. La recomendación es que la suspensión del ruxolitinib se realice en el día de inicio del régimen de acondicionamiento a fin de superponer durante un período el efecto anti proliferativo de ambas terapias.

¿Cuál es el momento de realizar el trasplante?

El momento óptimo para realizar el trasplante, como muchos otros aspectos de esta particular enfermedad, presenta controversias. La disponibilidad de drogas inhibidoras del JAK, como el ruxolitinib, aun sin poseer un carácter curativo, resultan claramente beneficiosas en pacientes con riesgo intermedio 2 y

Tabla 1. Índices pronósticos para mielofibrosis.

	Lille	IPSS	DIPSS	DIPSS plus
Edad > 65 a.		V	V	V
Síntomas constitucionales		V	V	V
Hb < 10 g/dL	V	V	V	V
Leucocitos > 25 x 10^9/L	V	V	V	V
Blastos ≥ 1%		V	V	V
Plaquetas < 100 x 10^9/L				V
Transf GR				V
Cariotipo desfavorable*		V		

* +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p-, 11q23 rearr.

alto riesgo. La disminución del tamaño esplénico y la atenuación o desaparición de los síntomas constitucionales plantean un dilema para aquellos pacientes de edad cercana a los 65 a 70 años con un donante disponible. En estos casos, posponer el trasplante puede tornar a un individuo inicialmente elegible en otro que no lo sea, ya por evolución de la MF o por deterioro del estado general por el avance de la edad. Algunos autores sugieren que en los pacientes en los que el objetivo de la terapia es la curación deben ser referidos a un centro de trasplantes aun si responden favorablemente a inhibidores del JAK. Esta propuesta no es contradictoria, ya que en la mayoría de los pacientes ambas terapias, inhibidores del JAK y trasplante de CPH se combinan[1].

Intensidad del acondicionamiento

Los regímenes usados inicialmente consistían en irradiación corporal total o busulfán asociados a ciclofosfamida[2]. Como ya mencioné, este tipo de regímenes se asociaron a alta toxicidad y mortalidad relacionada al trasplante. Con una mortalidad de 18% y 35% según se usaran donante familiar o no emparentado, los pobres resultados redundaron en el uso poco frecuente del trasplante[3]. El Grupo Europeo de Trasplante, EBMT, publica en 2009 el primer estudio prospectivo empleando un protocolo RIC consistente en busulfán, fludarabina y timoglobulina con una mortalidad de 12% cuando se emplearon donantes idénticos y del 38% con donantes parcialmente compatibles[4]. No hay estudios prospectivos que comparen el uso de regímenes MAC y RIC. Sin embargo, la asociación en RIC de busulfán y fludarabina es la más empleada en la actualidad y ha presentado ventajas comparativas con la asociación de fludarabina y melfalán en lo referido a incidencia de enfermedad de injerto contra huésped pero con similar sobrevida[5].

Tipos de donante

Recientemente, como en otras indicaciones, ha habido un incremento en el uso de donantes alternativos, como los no emparentados o los familiares haploidénticos. Algunos estudios encontraron resultados similares entre donante familiar o no relacionado[6]. En forma contraria, un estudio de carácter prospectivo encontró una clara ventaja con donantes familiares idénticos comparados a aquéllos no relacionados empleando fludarabina y melfalán como acondicionante en 32 pacientes con hermano compatible y el mismo régimen más timoglobulina en 34 enfermos que recibieron CPH de donante no relacionado. La mortalidad relacionada al trasplante fue del 22% y 59% para aquéllos con un donante hermano vs no relacionado. Con un seguimiento medio de 25 meses, la sobrevida global fue de 75% para aquéllos trasplantados con hermanos vs 32% con donante no relacionado[7]. Para aquellos pacientes que no cuenten ni con un hermano compatible ni con un donante no relacionado, la posibilidad de emplear a un donante haploidéntico sería una opción. Hasta el momento sólo existen reportes aislados empleando este tipo de donantes, pero con resultados alentadores[8].

Factores que determinan la evolución luego del trasplante alogénico

Los resultados actuales, con los que se estima una tasa de curación del 50% de los pacientes, estarían determinados por los siguientes factores que de forma artificial podemos dividir en[9]:

Factores pre-trasplante:
- Edad
- Comorbilidad
- Estado mutacional
- Tratamiento y respuesta al mismo

Factores del trasplante
- Tipo de acondicionamiento
- Tipo de donante y grado de compatibilidad
- CMV del par donante receptor
- Edad y sexo del donante

Factores del período post-trasplante
- Presencia de enfermedad injerto contra huésped
- Duración de la inmunosupresión
- Resolución de la fibrosis
- Funcionamiento del injerto

Datos locales

Entre 2009 y 2020 se reportaron al INCUCAI 67 trasplantes para pacientes con mielofibrosis. Si bien es una indicación infrecuente comparada con otras patologías, la tendencia de uso es creciente (Figura 1). Según la misma fuente, la posibilidad de sobrevida a 5 años sería del 45% (Figura 2).

Conclusiones

El trasplante de médula ósea o de CPH sigue siendo el único tratamiento curativo disponible.

El advenimiento de nuevos tratamientos dirigidos contra el JAK ha influenciado en la toma de decisiones respecto a los candidatos y al momento de realizar el trasplante. Hay una tendencia creciente del uso de donantes alternativos y regímenes de acondicionamiento adaptados al riesgo (RIC) con resultados que han mejorado a lo largo del tiempo.

Figura 1. Mielofibrosis. Trasplantes por año. Datos INCUCAI

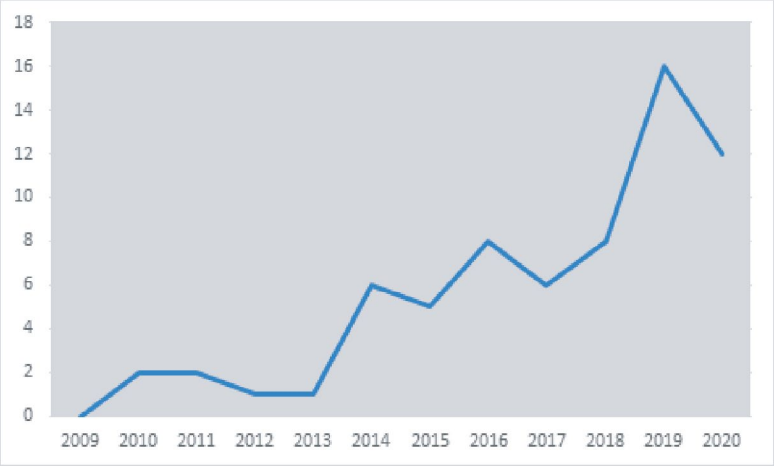
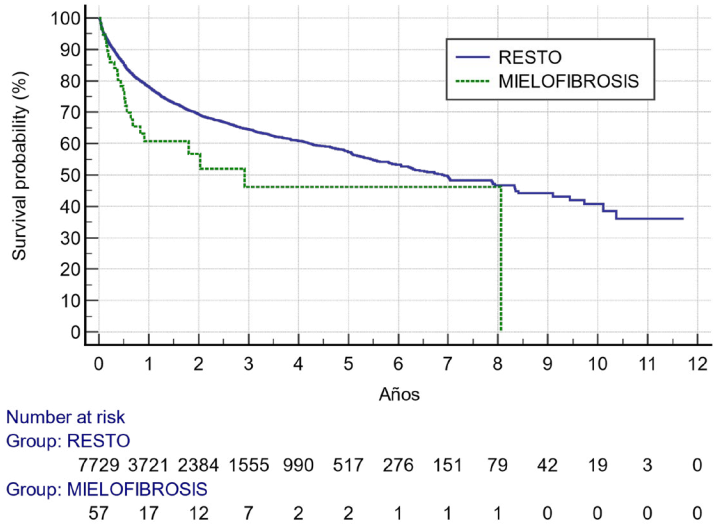


Figura 2. Mielofibrosis. Probabilidad de sobrevida de pacientes sometidos a trasplante por mielofibrosis. Resto: todas las otras patologías



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

Bibliografía

1. Gupta V, Hari P and Hoffman R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in the era of JAK inhibitors. Blood. 2012;120:1367-1379.
2. Anderson JE, Sale G, Appelbaum FR, Chauncey TR, Storb R. Allogeneic marrow transplantation for primary myelofibrosis and myelofibrosis secondary to polycythaemia vera or essential thrombocytosis. Br J Haematol. 1997 Sep;98(4):1010-6.
3. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA et al. Outcome of transplantation for myelofibrosis. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16(3):358-367.
4. Kroger N, Holler E, Kobbe G et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood. 2009;114 (26):5264-5270.
5. Robin M, Porcher R, Wolschke C et al. Outcome after transplantation according to reduced-intensity conditioning regimen in patients undergoing Transplantation for Myelofibrosis. Biol Blood Marrow Transplant. 2016 Jul;22(7):1206-1211.
6. Abelsson J, Merup M, Birgegard G et al. The outcome of allo-HSCT for 92 patients with myelofibrosis in the Nordic countries. Bone Marrow Transplant. 2012;47:380-386.
7. Rondelli D, Goldberg JD, Isola L et al. MPD-RC 101 prospective study of reducedintensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. Blood. 2014;124:1183-1191.
8. Zhang P and Maher K. Haplo-Identical Allogeneic Stem Cell Transplant for Myelofibrosis: A Single-Center Case Series. Presented at: 2020 Transplantation & Cellular Therapy Meetings; February 19-23, 2020. Orlando, FL.
9. McLornan DP, Yakoub-Agha I, Robin M, Chalandon Y, Harrison CN, Kroger N. State-of-the-art review: allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis in 2019. Haematologica. 2019 Apr;104(4):659-668.
10. Raj K, Eikema DJ, McLornan DP et al. Family mismatched allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis: report from the Chronic Malignancies Working Party of EBMT. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Mar;25(3):522-528.

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 en mielofibrosis. ¿Una situación subestimada?

Thrombosis in myelofibrosis. An underestimated situation?

Carricondo, S. Emiliano

Servicio de Hematología y Trasplante Hematopoyético
Hospital Universitario Austral

scarrico@cas.austral.edu.ar

MIELOFIBROSIS

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 448-451
Octubre 2021

Palabras claves: trombosis,
mielofibrosis,
neoplasias mieloproliferativas.

Keywords: thrombosis,
myelofibrosis,
myeloproliferative neoplasms.

Introducción

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativas (NMP) son un grupo de enfermedades caracterizadas por una proliferación clonal de células mieloides con diferentes presentaciones clínicas. Las más importantes son la policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis (MF).

La mielofibrosis es la menos frecuente y la de peor pronóstico, se caracteriza por presentar falla medular, esplenomegalia, síntomas constitucionales y mayor progresión a leucemia aguda.

Los eventos trombóticos son frecuentes y están ampliamente estudiados en PV y TE, siendo su prevención y tratamiento uno de los pilares en la estrategia terapéutica en estos pacientes[1]. En MF el estudio y tratamiento de los eventos trombóticos tiene menor evidencia y no es considerado uno de los pilares del tratamiento, ya que se enfatiza el manejo de otros síntomas, siendo la trombosis muchas veces subestimada[2-4].

Epidemiología

Las trombosis arteriales y venosas en pacientes con MF son frecuentes, en diversos estudios su frecuencia es similar a las observadas en TE y algo menores que en PV[2].

En un estudio multicéntrico europeo se estudiaron 707 pacientes con MF, con una incidencia de trombosis de 1,75%/paciente/año. Sin embargo, se estableció que corrigiendo eventos competitivos frecuentes (mortalidad o transformación leucémica) la tasa de trombosis fue superior (2,33%/paciente/año). 9 casos de ETV fueron fatales[4].

Una tasa de trombosis algo superior se halló en un estudio realizado por Cervantes y col. en el cual se analizaron 155 pacientes con MF observando 11.6% de trombosis arteriales y/o venosas en un lapso de 4,2 años de seguimiento. Cuando se comparó con la población general se calculó una tasa de trombosis venosas 17.5 veces superior (OR 17,5 IC95% 10,3 - 31.4)[5].

En otro estudio observacional realizado en China se analizaron 1537 pacientes con NMP con mutación JAK2 V617F, de los cuales 138 eran pacientes con MF. Al diagnóstico o previo al mismo la tasa de trombosis en MF fue inferior a la de los pacientes con PV y TE, pero superior luego de realizar el diagnóstico de la patología. Una de las explicaciones de la tasa global inferior de trombosis en MF es la mayor mortalidad en este grupo por progresión de enfermedad o transformación leucémica[7].

Para comparar con la población general se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en Israel, inclu-

yendo 642 pacientes con MF versus 2568 controles de características similares a los pacientes incluidos (sexo, edad, raza, etc.). Se observó un incremento en el riesgo de trombosis venosas HR 6.88 (IC95% 2,02-23,45), mientras que para trombosis arteriales no se halló diferencias significativas (HR 0.94). Las trombosis venosas en sitios inusuales ocurrieron casi exclusivamente en pacientes con mielofibrosis, 6 casos de trombosis de venas abdominales (4 trombosis suprahepáticas y 2 mesentéricas)[3].

Un estudio similar, pero realizado en Suecia, comparó pacientes con neoplasias mieloproliferativas (n: 9429) versus una población control, demostrando en aquellos pacientes con MF (n: 1488) mayor riesgo para trombosis arteriales (HR 4.4 y 2,3) a los 3 meses y al año respectivamente, mientras que para trombosis venosas un HR 6.8 y 4.3 a los 3 meses y al año respectivamente. Este descenso en el riesgo de trombosis con el transcurrir del tiempo se debería a un inicio de tratamiento y profilaxis trombótica adecuada[10].

Los pacientes con mielofibrosis en estadío prefibrótico (pre-MF) tendrían un diferente perfil de riesgo[8]. En un estudio italiano se analizaron 382 pacientes, hallando una tasa de trombosis de 17% al diagnóstico o antes del mismo; y 15% luego del mismo, con un riesgo de 1,99%/paciente/año[6].

Hallazgos similares se observaron en un estudio multicéntrico publicado por Buxhofer-Ausch y col. de 264 pacientes en el cual se observó trombosis en el 21% de los pacientes al diagnóstico o antes del mismo, y del 16% al seguimiento, con una tasa de eventos del 2,1%/paciente/año[11].

Fisiopatología

La patogénesis de la trombosis en mieloproliferativos es compleja. Estos mecanismos fisiopatológicos en MF no han sido completamente dilucidados y se extrapolan de aquellos observados en PV y TE[2,9].

En un estudio del Hospital Clinic de Barcelona se comparó pacientes con MF con controles sanos. Se demostró que los pacientes con MF presentan altos niveles de expresión de P selectina plaquetaria y alto porcentaje de complejos plaqueta-monocito vs los controles sanos. La expresión de CD11b en monocitos y neutrófilos fue significativamente más alto en aquéllos JAK2 positivos versus los JAK2 negativos y controles sanos. Algo similar se observó con los niveles de trombomodulina y F1+2, más elevados en los pacientes JAK2 mutados[12].

Las anomalías de las células circulantes que surgen de la mieloproliferación clonal implican cambios no sólo cuantitativos sino también cualitativos. Se caracterizan por el cambio de un fenotipo en reposo a uno procoagulante, con aumento de las propiedades procoagulantes y proteolíticas, aumento en la secreción de citoquinas inflamatorias y la expresión de moléculas de adhesión. Esto se ha observado principalmente en estudios en PV y TE, con aumento de expresión de P-selectina, CD40L, y factor tisular. No sólo las anomalías se observan en las células circulantes, sino también en el endotelio. Varios factores influyen sobre el endotelio en las NMP tornándolo proadhesivo, principalmente especies reactivas del oxígeno y proteasas intracelulares mediadas por los neutrófilos. Se ha demostrado alta circulación de marcadores de activación endotelial como trombomodulina, selectinas, factor von Willebrand[13].

La mayor incidencia de trombosis en territorio esplácnico en MF no está claramente explicada hasta el momento, podría jugar un rol importante la cascada inflamatoria sistémica y local relacionada a la hematopoyesis extramedular principalmente en el bazo, sumado a disfunción endotelial y activación del mismo por aumento del flujo en casos de esplenomegalia significativa. Sería interesante realizar un estudio buscando la relación entre la esplenomegalia y la posterior aparición de trombosis en la circulación esplácnica.

Factores de riesgo trombótico

Los factores de riesgo trombótico en MF no están tan ampliamente estudiados como en PV y TE. Diferentes estudios han tratado de dilucidar los factores de riesgo más importantes.

En uno de los estudios más grandes de trombosis en MF, Barbui y colaboradores, en 707 pacientes hallaron como factores de riesgo en el análisis multivariado la edad mayor a 60 años (HR 2,34) y JAK2 mutado (HR 1,92); mientras que la leucocitosis tuvo una tendencia de incremento del riesgo al borde de la significancia estadística. Los autores remarcan la no relación entre trombosis y el recuento plaquetario elevado, hallazgo ya evidenciando en numerosos estudios en PV y TE[4].

En contraposición a este estudio, Cervantes y col. hallaron a la trombocitosis, la Hb mayor a 11 gr/dl y los factores de riesgo cardiovascular como factores independientes de riesgo para trombosis[5].

Tratando de investigar el rol de la mutación JAK2

como factor de riesgo trombótico en MF, una revisión sistemática que incluyó 6 estudios con un total de 442 pacientes, publicada por Lussana y col. demostró una tendencia de incremento del riesgo en aquellos pacientes con mutación JAK2 sin ser estadísticamente significativo (OR 1.76, 95% CI, 0.91-3.41)[14]. En el mismo sentido, Pei y col publicaron un metanálisis que observó mayor tasa de trombosis en aquellos pacientes con mutación JAK2 vs CALR[15].

En mielofibrosis prefibrótica (PreMF) recientemente se validó el índice IPSET utilizado en TE para evaluar el riesgo trombótico de estos pacientes. El índice IPSET toma en cuenta: mutación JAK2, historia de trombosis, edad mayor a 60 años y factores de riesgo cardiovascular[16]. En una cohorte de 382 pacientes con criterios de preMF según WHO 2016, Guglielmelli y col demostraron la validez del índice IPSET para discriminar los riesgos trombóticos, observando trombosis con una tasa de 0,67; 2,05; y 2,95%/paciente/año en las categorías de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente[6].

Manejo terapéutico

No hay estudios comparativos donde se analice el uso de estrategias profilácticas para trombosis, como sí existe en PV y TE con la antiagregación.

Las guías internacionales de manejo de MF tampoco toman en cuenta de manera significativa esta situación. Dado el riesgo de morbimortalidad por otras causas, la prevención y el tratamiento de las trombosis en MF no es un tema revisado ampliamente.

Algunas recomendaciones de expertos proponen como profilaxis el uso de AAS sólo en situaciones seleccionadas[17,18].

Dada la sobrevida más prolongada en pacientes con MF de bajo o intermedio riesgo (calculado por los índices validados), sería importante tener en cuenta la antiagregación si no hay contraindicaciones claras.

A diferencia de PV y TE se desconoce si la citorreducción tiene un impacto en la disminución de las trombosis[2].

Un metanálisis que incluyó los estudios RESPONSE, COMFORT I y COMFORT II, demostró que el uso de ruxolitinib disminuyó la tasa de trombosis en pacientes con MF y PV (RR 0,45)[19].

La inhibición de la vía del JAK puede ser efectiva ya que se reducen significativamente las citoquinas circulantes, moléculas proadhesivas como VCAN, FVW y la expresión de P-selectina[9].

Una vez establecida la trombosis, el manejo de los anticoagulantes es complejo por el riesgo de sangrado que presentan estos pacientes. La presencia de hipertensión portal, varices esofágicas, plaquetopenia y anemia presentan un verdadero desafío. No hay recomendaciones a favor o en contra de un anticoagulante por sobre otro, y el manejo debe ser personalizado. A la luz de nueva evidencia del uso de anticoagulantes orales directos (DOACS) en pacientes con trombosis y cáncer, el uso de los mismos también se ha incrementado en las trombosis asociadas a NMP.

Un estudio realizado por Huenerbein y col, comparó de forma retrospectiva el uso de AVK vs DOACS. Se analizaron 71 pacientes anticoagulados por eventos trombóticos, 9 arteriales y 62 venosos. El 28% eran pacientes con mielofibrosis. 26 utilizaron DOACS y 45 AVK. Aquéllos que utilizaron DOACS tuvieron 4 recurrencias trombóticas vs 22 recurrencias en el grupo de AVK (p 0.005). La tasa de sangrados fue similar en ambos grupos[20].

En un estudio multicéntrico, retrospectivo, se incluyeron 442 pacientes con neoplasias mieloproliferativas en los cuales se utilizaron DOACS. De estos, 203 anticoagulados por FA y 239 por ETV. Las tasas de trombosis en FA fueron de 2,1%/año/paciente y en ETV 4,5%/año/paciente. Los pacientes con mielofibrosis presentaron mayor tasa de sangrado y se consideró como un factor de riesgo para sangrado en el análisis multivariado[21].

Otro estudio menor, retrospectivo, analizó 32 pacientes con NMP con ETV, de los cuales 9 eran mielofibrosis. Entre los 32 pacientes hubo sólo 1 recurrencia trombótica (esplácnica), y no hubo sangrados mayores; hubo 5 sangrados (3 clínicamente significativos) en todos los casos los pacientes estaban antiagregados concomitantemente[22].

Debido al riesgo de sangrado de estos pacientes, se debe evitar el uso concomitante de anticoagulantes y antiagregantes en pacientes con trombosis venosas, ya que la tasa de sangrado es más del doble con esquemas combinados[23].

Conclusiones

La mielofibrosis es una neoplasia mieloproliferativa que comparte con PV y TE mayor tasa de trombosis comparado con la población general. La fisiopatogenia es compleja, los fenómenos protrombóticos son múltiples y no se conocen con certeza cuáles son los principales.

Los factores de riesgo más importantes parecen ser la edad y la presencia de la mutación JAK2, pero aún no está esclarecido completamente. En preMF se ha propuesto utilizar el índice IPSET como predictor de trombosis, se deberá esperar su validación es estudios con mayor número de pacientes. Sería interesante estudiar más profundamente la alta incidencia de trombosis en circulación esplácnica en estos pacientes. Probablemente se deba a un fenómeno local.

Dado la morbimortalidad de estos pacientes por causas diferentes a la trombosis, no hay recomendaciones claras en cuanto al uso de profilaxis antitrombótica. Considero importante tener en cuenta la profilaxis en pacientes con sobrevidas prolongadas por pertenecer a grupos de bajo riesgo en los índices pronósticos de MF. En trombosis venosas la elección del anticoagulante deberá ser personalizada y no se debe subestimar el riesgo de sangrado por la presencia de trombocitopenia, hipertensión portal y otros factores que aumentan este riesgo. El uso de DOACS se encuentra en aumento en los últimos años y es una opción válida.

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

Bibliografía

1. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2020;95:1599- 1613.
2. Kc D, Falchi L, Verstovsek S. The underappreciated risk of thrombosis and bleeding in patients with myelofibrosis: a review. Ann Hematol. 2017 Oct;96(10):1595-1604.
3. Saliba W, Mishchenko E, Cohen S, Rennert G, Preis M. Association between myelofibrosis and thromboembolism: A population-based retrospective cohort study. J Thromb Haemost. 2020 Apr;18(4):916-925.
4. Barbui T, Carobbio A, Cervantes F y col. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. Blood. 2010 Jan 28;115(4):778-82.
5. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Arellano-Rodrigo E, Granell M, Domingo A, Montserrat E. Frequency and risk factors for thrombosis in idiopathic myelofibrosis: analysis in a series of 155 patients from a single institution. Leukemia. 2006 Jan;20(1):55-60.
6. Guglielmelli P, Carobbio A, Rumi E y col. Validation of the IPSET score for thrombosis in patients with prefibrotic myelofibrosis. Blood Cancer J. 2020 Feb 25;10(2):21.
7. Zhang Y, Zhou Y, Wang Y y col. Thrombosis among 1537 patients with JAK2V617F -mutated myeloproliferative neoplasms: Risk factors and development of a predictive model. Cancer Med. 2020 Mar;9(6):2096-2105.
8. Koschmieder S. The Approach to Thrombosis Prevention across the Spectrum of Philadelphia-Negative Classic Myeloproliferative Neoplasms. Hemato. 2021;2:392-402.
9. Wolach O, Shacham Abulafia A. Can Novel Insights into the Pathogenesis of Myeloproliferative Neoplasm-Related Thrombosis Inform Novel Treatment Approaches? Hemato. 2021;2:305-328.
10. Hultcrantz M, Björkholm M, Dickman PW y col. Risk for Arterial and Venous Thrombosis in Patients With Myeloproliferative Neoplasms: A Population-Based Cohort Study. Ann Intern Med. 2018 Mar 6;168(5):317-325
11. Buxhofer-Ausch V, Gisslinger H, Thiele J y col. Leukocytosis as an important risk factor for arterial thrombosis in WHO-defined early/prefibrotic myelofibrosis: an international study of 264 patients. Am J Hematol. 2012 Jul;87(7):669-72
12. Alvarez-Larrán A, Arellano-Rodrigo E, Reverter JC y col. Increased platelet, leukocyte, and coagulation activation in primary myelofibrosis. Ann Hematol. 2008 Apr;87(4):269-76.
13. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. Blood. 2013;122:2176-84.
14. Lussana F, Caberlon S, Pagani C, Kamphuisen PW, Büller HR, Cattaneo M. Association of V617F Jak2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythaemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review. Thromb Res. 2009 Sep;124(4):409-17.
15. Pei YQ, Wu Y, Wang F, Cui W. Prognostic value of CALR vs. JAK-2V617F mutations on splenomegaly, leukemic transformation, thrombosis, and overall survival in patients with primary fibrosis: a meta-analysis. Ann Hematol. 2016 Sep;95(9):1391-8
16. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). Blood. 2012; 12: 5128-33.
17. Vannucchi AM. Management of myelofibrosis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:222-30.
18. Cervantes F. How I treat myelofibrosis. Blood. 2014 Oct 23;124(17):2635-42.
19. Samuelson BT, Vesely SK, Chai-Adisaksopha C, Scott BL, Crowther M, Garcia D. The impact of ruxolitinib on thrombosis in patients with polycythemia vera and myelofibrosis: a meta-analysis. Blood Coagul Fibrinolysis. 2016 Sep;27(6):648-52.
20. Huenerbein, K., Sadjadian, P., Becker, T. y col. Direct oral anticoagulants (DOAC) for prevention of recurrent arterial or venous thromboembolic events (ATE/VTE) in myeloproliferative neoplasms. Ann Hematol. 2021;100;2015-2022.
21. Barbui T, De Stefano V, Carobbio A y col. Direct oral anticoagulants for myeloproliferative neoplasms: results from an international study on 442 patients. Leukemia. 2021 May 19:1–5.
22. Curto-Garcia N, Doyle AJ, Breen KA y col. Outcomes of patients receiving direct oral anticoagulants for myeloproliferative neoplasm-associated venous thromboembolism in a large tertiary centre in the UK. Br J Haematol. 2020 May;189(3):e79-e81.
23. De Stefano V, Za T, Rossi E y col. GIMEMA CMD-Working Party. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. Haematologica. 2008 Mar;93(3):372-80.

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.

Tratamiento del linfoma Hodgkin en primera línea

Hodgkin lymphoma: first line treatment

Arriola, Juan P.

Hospital de Oncología María Curie, Buenos Aires.

juanpa.arriola@gmail.com

HODGKIN

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 452-462
Octubre 2021

Palabras claves: linfoma Hodgkin, tratamiento de primera línea, revisión.

Keywords: Hodgkin lymphoma, first line treatment, review.

Introducción

El linfoma de Hodgkin clásico (LHc) es una neoplasia B de origen centrogerminal, caracterizada por la presencia de escasas células de Reed-Sternberg rodeadas de un fondo inflamatorio no neoplásico, compuesto en su mayoría linfocitos T. Representa sólo el 10% de la totalidad de los linfomas, aunque es el más comúnmente diagnosticado en niños y adultos jóvenes en países desarrollados. Tiene una distribución bimodal, teniendo picos de incidencia en la 2ª y 7ª décadas de la vida.

Se obtienen altas tasas de sobrevida con el tratamiento radiante (RT), la quimioterapia (QT) con múltiples drogas y los nuevos agentes, utilizando la tomografía por emisión de positrones (PET) para guiar la terapia. Sin embargo, los desafíos continúan siendo la identificación de pacientes con enfermedad de alto riesgo que se beneficiarían con tratamientos de mayor intensidad, y poder desescalar el tratamiento en aquellos pacientes que probablemente se curen con regímenes menos tóxicos a fin de minimizar la morbi-mortalidad a largo plazo que se observa en una minoría de los sobrevivientes, sin afectar los resultados.

Morbi-mortalidad a largo plazo de los pacientes tratados

Los avances del tratamiento en las últimas décadas han mejorado ampliamente la sobrevida, logrando actualmente tasas de curación superiores al 80%[1]. Sin embargo, esta mejoría del pronóstico se ha visto acompañada de un incremento en el riesgo de padecer segundas neoplasias, enfermedad cardiovascular e infecciones graves.

El tratamiento ha cambiado considerablemente con el tiempo hacia terapias sistémicas más efectivas que utilizan menos dosis de alquilantes, y radioterapia en campos más pequeños y a menor dosis.

Un estudio de cohorte holandés multicéntrico ha evaluado las causas de exceso de mortalidad a largo plazo en 4919 pacientes tratados, con una mediana de seguimiento de 20.2 años, que llegó en algunos casos hasta 45 años[2].

Hasta enero de 2018 el 44.3% de los pacientes había fallecido. Los tumores sólidos y la enfermedad cardiovascular (ECV) fueron los que más contribuyeron al exceso de mortalidad de causa distinta que el LHc.

De los pacientes fallecidos, el 32.4% murió a causa del LHc, 32.7% por segundas neoplasias (SN), 18% por ECV, 3.2% por enfermedades infecciosas y 1.7% por enfermedades respiratorias. La mortalidad acumula-

da por segundas neoplasias comienza a aumentar a los 10 años de iniciado el tratamiento, alcanzando un 5% de mortalidad acumulada a los 20 años y 21% a los 40 años. Lo mismo sucede con la enfermedad cardiovascular, alcanzando una mortalidad acumulada de 3.1% a 20 años y 13.2% a 40 años de seguimiento.
En cuanto a las segundas neoplasias, el cáncer de pulmón se encuentra en primer lugar (29.1%), seguido por los tumores del tubo digestivo (22.4%).
Mientras que la causa principal de leucemia aguda son los esquemas de QT que contienen alquilantes, el mayor riesgo de desarrollar tumores sólidos se atribuye a la RT. Para ciertos tumores (pulmón, mama, estómago y páncreas) se ha demostrado que el riesgo aumenta linealmente con el aumento en las dosis de RT. También es un factor de riesgo importante el tamaño del campo de RT. Para el cáncer de mama se ha demostrado una reducción significativa del riesgo con campos de radiación menores que la radioterapia en manto, lo que resulta importante teniendo en cuenta que los campos que se utilizan en la actualidad son más chicos[3].
Tanto la RT que involucre el corazón como los regímenes de QT que contengan antraciclinas pueden incrementar el riesgo de ECV en los pacientes que sobreviven al LH. La RT es causa de enfermedad coronaria, enfermedad valvular, disfunción miocárdica, anomalías en la conducción y enfermedad pericárdica. Las antraciclinas, dependiendo de la dosis acumulada, pueden provocar tanto miocardiopatía aguda como complicaciones cardíacas crónicas (especialmente insuficiencia cardíaca). La fisiopatogenia de la ECV es distinta para ambas modalidades: mientras que la RT genera daño a nivel del endotelio vascular y conduce a aterosclerosis acelerada con riesgo aumentado de estenosis vascular y tromboembolismo, las antraciclinas producen pérdida de masa miocárdica, que conducen gradualmente al remodelamiento y disfunción del miocardio[3].
Las cohortes de sobrevivientes más grandes muestran un incremento de 2 a 7 veces en el riesgo de muerte de causa cardíaca (principalmente por infarto de miocardio) dependiendo de la edad del paciente (mayor riesgo para RT en más jóvenes), modalidad de tratamiento y tiempo de seguimiento. La RT mediastinal aumenta el riesgo de enfermedad coronaria (2.7 veces), enfermedad valvular (1.5 veces) e insuficiencia cardíaca (2.7 veces); mientras que los regímenes que contienen antraciclinas aumentan el riesgo de enfermedad valvular (1.5 veces) e insuficiencia cardíaca (3.0 veces). Los pacientes tratados con RT mediastinal tienen a 40 años una incidencia acumulada de cualquier ECV de 54.6% comparado con 24.7% en pacientes que no han recibido RT ni antraciclinas[3].
Este estudio de cohorte demuestra que los pacientes con antecedente de LHc permanecen con un riesgo de muerte sustancialmente incrementado por causas distintas del linfoma incluso hasta 40 años después del tratamiento original. A la edad de 54 años los sobrevivientes de LHc tienen la misma mortalidad acumulada por causas distintas al linfoma (20%) que un individuo de 71 años perteneciente a la población general[2].
Tanto la RT como la bleomicina se asocian a toxicidad pulmonar aguda, pero también pueden llevar a una reducción persistente en la función pulmonar y fibrosis a largo plazo. Numerosos estudios han documentado la reducción en la función pulmonar luego del tratamiento con ABVD e irradiación mediastinal. Un estudio prospectivo evaluó la funcionalidad pulmonar en 67 pacientes sobrevivientes de LH (21 ABVD, 46 BEACOPP, 34 RT mediastinal con mediana de dosis 28.95 Gy). Con una mediana de seguimiento de 61 meses post tratamiento el 13.4% de los pacientes tenían pruebas de funcionalidad pulmonar anormales, aunque sólo el 4.5% tenía disnea funcional[3].

Tratamiento de estadíos localizados favorables

La RT fue el pilar inicial del tratamiento de los pacientes con estadío localizado favorable. Con el uso de técnicas como la radioterapia de campo extendido y la irradiación linfoidea total más del 80% de los pacientes lograban sobrevida a largo plazo. Sin embargo con el uso sólo de la RT las tasas de recaída oscilaban entre el 20 y 40% y las técnicas utilizadas se asociaban a la aparición de segundas neoplasias. El uso de regímenes combinados de QT consistentes en doxorrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD) y RT permitió mejorar la eficacia y reducir tanto la dosis como el campo de RT.
Con la intención de reducir la toxicidad del tratamiento manteniendo la efectividad del mismo el Grupo Alemán de Estudio del Linfoma Hodgkin (GHSG) desarrolló un ensayo prospectivo **(HD10)** que enroló 1370 pacientes con LHc estadío localizado (I-II) sin factores de riesgo clínico y los randomizó en 4 ramas de tratamiento. Se comparó 4 contra 2 ciclos de ABVD y 30 Gy vs 20 Gy de RT de campo comprome-

tido (IFRT). No hubo diferencia entre los cuatro grupos en lo concerniente a respuesta al tratamiento, sobrevida libre de progresión (SLP) o sobrevida global (SG). En cambio hubo mayor toxicidad en el grupo que recibió 4 ciclos de ABVD[4]. **Dos ciclos de ABVD seguido RT 20 Gy de campo comprometido se convirtió en el estándar actual de tratamiento para el LHc estadío localizado favorable.**

Partiendo del precepto que la combinación de QT y RT resulta más deletérea que la QT sola, numerosos ensayos intentaron evaluar la omisión de la RT con el uso del PET. El **PET/TC** es una herramienta pronóstica con un **elevado valor predictivo negativo asociado a la respuesta metabólica temprana.** De este modo podría utilizarse para guiar estrategias de tratamiento adaptadas a la respuesta. Los tres ensayos de mayor volumen que evalúan el tratamiento guiado por PET en LH localizado son: RAPID, H10 y HD16.

El **estudio RAPID** (Reino Unido) fue diseñado para establecer si los pacientes con estadío localizado (IA-IIA) no voluminoso y un PET/TC negativo luego de 3 ciclos de ABVD requerían RT de consolidación. El 75% de los pacientes obtuvo un PET/TC negativo y fueron randomizados a recibir RT de campo comprometido u observación. El grupo que no recibió RT tuvo un excelente pronóstico: SLP a 3 años de 90.8% y SG 99%; mientras que los pacientes que recibieron RT tuvieron una SLP a 3 años de 94.6% y SG 97.1%. El estudio no pudo demostrar la no inferioridad en la omisión de la RT. Sin embargo los resultados sugieren que la RT podría omitirse en pacientes que logren un PET/TC negativo[5].

En el estudio cooperativo **H10** (EORTC, Lysa, FIL) que incluyó a 1950 pacientes con diagnóstico de LHc supradiafragmático E I-II se evaluó el tratamiento adaptado a la respuesta del PET interino (PETi) luego de dos ciclos de ABVD. Si los pacientes con PETi positivo pudiesen beneficiarse con la intensificación temprana de la QT sería posible reducir el porcentaje de falla al tratamiento. Y si pudiese omitirse la radioterapia en los pacientes con PETi negativo se reduciría la toxicidad a largo plazo. Se incluyeron tanto pacientes de pronóstico favorable como desfavorable (edad >50 años, más de tres áreas nodales comprometidas, ratio masa mediastinal/tórax >0.35, VSG >50 o >30 con síntomas B). La rama estándar consistió en ABVD seguido de RT de ganglios involucrados (INRT), independientemente del resultado del PETi. En la rama experimental los pacientes con PETi negativo continuaron sólo con ABVD (diseño de no inferioridad), mientras que los que presentaron PETi positivo recibieron dos ciclos de bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina y prednisona (BEACOPP escalado) + RT. El objetivo final primario fue la SLP. Luego de dos ciclos de ABVD el 19% de los pacientes tuvieron PETi positivo. En este grupo se demostró una mejoría significativa en la SLP a 5 años (13.2%) para la rama experimental (BEACOPP esc + RT) comparado con ABVD + RT, con un perfil de toxicidad hematológica aceptable. Aún no se dispone de resultados de fertilidad, pero el análisis preliminar del ensayo del grupo alemán HD14 demostró que no existen diferencias significativas en cuanto a fertilidad luego de dos ciclos de BEACOPPesc + 2 ciclos de ABVD comparado con 4 ciclos de ABVD. Los pacientes con PETi negativo tuvieron excelentes resultados, pero la diferencia en SLP a 5 años fue de 11.9% y 2.5% a favor de la terapia combinada en los grupos de riesgo favorable y desfavorable respectivamente. La no inferioridad del ABVD sobre la terapia combinada no pudo ser demostrada. Existe diferencia entre ambos grupos: **en el grupo de riesgo favorable, la adición de RT mejora el control de la enfermedad, incluso en los pacientes con PETi negativo;** pero el excelente resultado de SG en ambas ramas abre la posibilidad de omitir la RT en pacientes seleccionados y en el contexto de tratamientos individualizados. Estos resultados desafían explícitamente el requerimiento de RT en el grupo de riesgo desfavorable.

Los resultados del H10 demuestran que en los pacientes con PETi positivo tras dos ciclos de ABVD, la intensificación con dos ciclos de BEACOPP esc + RT debería considerarse como la mejor opción terapéutica. En los pacientes con PETi negativo los resultados globales son excelentes tanto para la terapia combinada como para la QT sola, pero no pudo demostrarse la no inferioridad en la omisión de la RT. En el grupo de pronóstico favorable la terapia combinada resultó en un mejor control inmediato de la enfermedad. Sin embargo, para el grupo de pronóstico desfavorable el beneficio de la terapia combinada parece tener menor relevancia clínica[6].

El ensayo del grupo alemán **GHSG HD16** es a la fecha el estudio de mayor envergadura que evalúa el tratamiento adaptado a la respuesta por PET en estadíos localizados favorables. Incluyó a 1150 pacientes que fueron randomizados a recibir tratamiento

combinado (ABVDx2 + RT 20 Gy) o a tratamiento guiado por PET con RT reservada sólo para los pacientes que tenían un PET positivo (DS 3-5) luego de 2 ciclos de QT. El objetivo primario del estudio fue demostrar la no inferioridad de la QT comparada con el tratamiento combinado y confirmar como factor de riesgo para SLP la positividad del PET tras dos ciclos de ABVD. Entre los pacientes que lograron PETi negativo la SLP a 5 años fue 93.4% para el tratamiento combinado y 86.1% para la QT sola (diferencia de 7.3 puntos porcentuales). Entre los pacientes asignados a recibir terapia combinada la SLP a 5 años fue 93.2% para los que alcanzaron PETi negativo y 88.4% para los que tuvieron PETi positivo. Cuando se utiliza un punto de corte más habitual para definir la positividad del PET (DS 4) la diferencia en SLP a 5 años es aún más pronunciada: 93.1% vs 80.9%. Como conclusión: la radioterapia no puede omitirse del tratamiento combinado estándar sin una pérdida significativa en el control de la enfermedad en los pacientes que obtienen PETi negativo; **y en estadíos localizados favorables la positividad del PETi indica alto riesgo de falla al tratamiento,** particularmente cuando se utiliza como punto de corte para definir positividad el índice de Deauville de 4[7].

Los tres ensayos fallaron en demostrar la no inferioridad de la omisión de la RT guiada por PETi en SLP. Sin embargo, ninguno reportó empeoramiento de la SG en esta población. Los efectos sobre la SG deben ser juzgados con cautela, ya que los períodos de seguimiento en los ensayos clínicos no suelen superar los 5 años.

El temor por el uso de la RT surgió por reportes de toxicidad tardía de técnicas utilizadas varias décadas atrás. Se asume que la reducción en los campos y dosis de RT actuales conducirá a una reducción de los efectos adversos (EA). Sin embargo, no se puede excluir cierto aumento en el riesgo de EA tardíos, como el cáncer de mama en mujeres jóvenes, ya que el riesgo de desarrollar esta neoplasia secundaria aumenta a edades más jóvenes.

La evidencia sugiere que el uso de la modalidad combinada de tratamiento conduce a un excelente control de la enfermedad en estadíos localizados, y que un alto porcentaje de pacientes se curan con el tratamiento inicial. Sin embargo, existe una gran proporción de pacientes, aproximadamente 90%, que se curarán con el uso solo de quimioterapia. Basado en los ensayos clínicos, el número necesario para tratar con RT a fin de obtener una cura extra es entre 15 y 30. **Dados estos excelentes resultados, muchos pacientes pueden preferir asumir un riesgo ligeramente mayor de recaída de la enfermedad al omitir la RT, en lugar de asumir las posibles complicaciones a largo plazo del tratamiento radiante[8].**

Tratamiento de estadíos localizados desfavorables

El número óptimo de ciclos de QT y el rol de la RT en estadíos localizados desfavorables se encuentra bajo investigación en diversos ensayos. Esta población presenta mayoritariamente masa mediastinal voluminosa o más de tres áreas nodales comprometidas, y ha sido incluida en ensayos clínicos, tanto de enfermedad localizada desfavorable como de enfermedad avanzada.

La combinación de ABVD + 30-36 Gy IFRT resulta en 80% de control de la enfermedad a largo plazo. A fin de optimizar el tratamiento, el grupo alemán condujo un ensayo clínico multicéntrico, prospectivo y randomizado (**HD11**), que incluyó 1395 pacientes con enfermedad localizada de pronóstico desfavorable y los randomizó a 4 ramas de tratamiento: 4 ciclos de ABVD + 30 Gy RT (rama A), 4 ciclos de ABVD + 20 Gy RT (rama B), 4 ciclos de BEACOPP basal + 30 Gy RT (rama C) y 4 ciclos de BEACOPP basal + 20 Gy RT (rama D). Los resultados finales de este ensayo demuestran que **4 ciclos de ABVD seguido de RT 30 Gy conducen a resultados equivalentes a 4 ciclos de BEACOPP estándar + 20-30 Gy RT.** Sin embargo, 4 ciclos de ABVD seguidos de 20 Gy RT fueron inferiores a las otras tres ramas del estudio, insinuando que la reducción en la dosis de la RT de 30 a 20 Gy es solamente posible cuando se utiliza un esquema de QT más intensivo que el ABVD. Por otro lado los pacientes tratados con BEACOPP desarrollaron más frecuentemente toxicidad severa. Concluyen que 4 ciclos de BEACOPP basal son más tóxicos e igualmente efectivos que 4 ciclos de ABVD, y que el ABVD debe ser combinado con 30 Gy de RT en los pacientes con estadío localizado desfavorable[9].

EORTC/GELA llevaron adelante el ensayo multicéntrico, prospectivo, randomizado y de no inferioridad (**H9-U**) en el cual se comparó en 808 pacientes la modalidad estándar de tratamiento (ABVD x 6 + RT) con dos ramas experimentales: ABVD x 4 + RT o BEACOPP basal x 4 + RT. Ambas ramas experimentales resultaron no inferiores a la modalidad estándar de tratamiento en SLP a 5 años y en SG. Los pacientes

tratados con BEACOPP tuvieron más frecuentemente eventos adversos que requirieron de medidas de sostén e internación comparados con los que recibieron ABVD. Concluyen que **ABVD x 4 + RT resulta en altas tasas de control de la enfermedad,** y si bien BEACOPP basal demostró no inferioridad, la ecuación riesgo-beneficio favorece el uso de ABVD[10].

Como los ensayos que utilizaron BEACOPP basal no demostraron mejoría en los resultados el grupo alemán decidió comparar en el estudio **HD14** la intensificación de la QMT consistente en 2 ciclos de BEACOPP escalado + 2 ciclos de ABVD (2+2) con el estándar previo de tratamiento (ABVD x 4). Todos los pacientes recibían 30 Gy de RT posterior a la QT. **El tratamiento intensificado (2+2) resultó superior en SLP a expensas de mayor toxicidad, sin diferencia significativa en SG**[11].

Posteriormente se desarrollaron estudios que evaluaron los tratamientos guiados por PET. En el estudio H10 la SLP a 5 años para los pacientes con PETi negativo y enfermedad de pronóstico desfavorable fue de 92.1% con ABVD + RT vs 89.6% sólo con ABVD. Si bien no se pudo demostrar la no inferioridad en la omisión de la RT, **la buena SLP de los pacientes que recibieron dos ciclos adicionales de QT avala el análisis individual riesgo/beneficio de la consolidación con RT en estadíos localizados desfavorables que obtienen un PETi negativo (DS 1-2).** En el 19% de los pacientes que fueron PETi positivo (22% de los cuales eran de riesgo desfavorable) la SLP a 5 años mejoró significativamente con el cambio de tratamiento a BEACOPP esc + RT.

En el ensayo **GHSG HD17** se asignaron 1100 pacientes a recibir tratamiento combinado con 4 ciclos de QT (2 BEACOPP esc + 2 ABVD) + RT 30 Gy o a tratamiento guiado por PETi omitiendo la RT en aquellos pacientes que lograron PET negativo (DS 1-2) tras el 4º ciclo de QT. El 66% de los pacientes fue PETi negativo. **Este estudio logró demostrar la no inferioridad de la estrategia guiada por PET**, con SLP a 5 años del 97.3% para la terapia combinada vs 95.1% en el grupo de tratamiento guiado por PET. Por lo tanto, **lograr un PET negativo luego de 4 ciclos de QT en pacientes con estadíos localizados desfavorables avala la omisión de la RT de consolidación sin una pérdida notable de eficacia**[12].

En enfermedad localizada no voluminosa las estrategias de tratamiento adaptadas al PET han resultado exitosas. Para los pacientes que logran PET negativo y recibieron tratamiento solo con AVBD x 4, numerosos estudios reportan un control de la enfermedad ligeramente menor, pero con sobrevida global similar. Sin embargo, los pacientes que presentan masa tumoral > 5 cm tienen resultados inferiores cuando son tratados con cursos cortos de ABVD (x 4). Esta misma población si logra un PETi negativo y recibe 6 ciclos de ABVD obtiene resultados similares en comparación al tratamiento combinado.

Recientemente se publicaron los resultados de un estudio clínico con 116 pacientes (86% enfermedad voluminosa) que evaluó la combinación de brentuximab vedotin (Bv) + AVD x 4 ciclos, randomizando luego a los pacientes con PET negativo en 4 cohortes. La cohorte A recibió 30 Gy de Rt, la cohorte B 20 Gy, la corte C recibió 30 Gy de RT con una técnica que acota aún más el campo y la corte D no recibió RT de consolidación y fue observada. La SLP a 2 años y la SG para todo el grupo fueron 94% y 99% respectivamente. La SLP a 2 años para las cohortes A a D: 93%, 97%, 90% y 97% respectivamente. Concluyen que la combinación de Bv+AVD x 4 ciclos es altamente efectiva en los pacientes con enfermedad localizada de mal pronóstico, incluyendo masa voluminosa, y que la eficacia de la combinación avala la reducción en la dosis de la RT de consolidación o su eliminación en los pacientes que logran PET negativo[13].

Tratamiento de estadíos avanzados

Desde su introducción en 1975 por Gianni Bonadonna el esquema ABVD se ha vuelto el estándar de tratamiento para los pacientes con LHc avanzado. Luego de 6 a 8 ciclos de tratamiento aproximadamente 70% de los pacientes pueden considerarse curados, y el 50% de los que presentan recaída o progresión de la enfermedad pueden ser tratados con esquemas intensificados de salvataje, incluyendo terapias de altas dosis seguidas de trasplante autólogo de médula ósea[14]. **Los resultados de diversos ensayos llevaron a que el ABVD fuera considerado como el tratamiento de elección para pacientes con enfermedad avanzada, basado en su eficacia, su fácil administración y un aceptable perfil de toxicidad.**

Sin embargo, en los años ´80 diversos grupos comenzaron a desarrollar nuevas combinaciones en un intento de mejorar las tasas de curación y, de esta manera, reducir el requerimiento de tratamientos de salvataje. El desafío es aumentar el número de pacientes con remisiones duraderas, al mismo tiempo que

reducir los efectos adversos a largo plazo.

El GHSG desarrolló nuevos regímenes para pacientes con enfermedad avanzada que incluyen el BEACOPP a dosis estándar y escalado. Un estudio randomizado (HD9), que incluyó 1196 pacientes con enfermedad avanzada, comparó el régimen alterno COPP/ABVD contra BEACOPP estándar y BEACOPP escalado; obteniendo mejor control de enfermedad y sobrevida global los pacientes que recibieron BEACOPP escalado. En un seguimiento a 10 años el 64% de los pacientes que recibieron COPP/ABVD, 70% de los que recibieron BEACOPP estándar y 82% de los que BEACOPP escalado se encontraban libres de falla al tratamiento, teniendo una SG a 10 años de 75%, 80% y 85% respectivamente. Si bien estos resultados son alentadores, es importante señalar que casos de LMA y SMD se observaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con BEACOPP escalado[15]. El GHSG demostró que **la intensificación de dosis con el BEACOPP escalado aumenta la tasa de curación con la primera línea de tratamiento.** Pero esta mejoría tiene un precio muy elevado: 3% de muertes relacionadas al tratamiento, 2 a 3% de leucemias secundarias, infertilidad casi universal en los hombres, alta tasa de menopausia temprana en mujeres y más de 20% de tasa de hospitalización. Estos efectos adversos pueden ser justificables si la única posibilidad de cura está en el tratamiento de primera línea. Sin embargo, las altas dosis de quimioterapia seguidas de trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) ofrecen una segunda chance de curación y, a pesar de que la toxicidad de este tratamiento de rescate es similar a la del BEACOPP escalado, esto estaría estrictamente reservado a la minoría de pacientes que deben recibirlo y no a la totalidad de la población[16]. **Tras haber fallado al ABVD, más del 60% de pacientes que tuvieron una recaída y alrededor del 30% de los pacientes que fueron inicialmente refractarios pueden ser curados con esquemas de rescate seguido de TAMO**[17].

Se publicaron los resultados del seguimiento a 10 años del ensayo **HD2000** de la Fundación Italiana de Linfomas que enroló 295 pacientes con LHc avanzado y los randomizó a tres ramas de tratamiento: 6 ciclos de ABVD versus 4 ciclos de BEACOPP escalado + 2 ciclos de BEACOPP estándar versus 6 ciclos de COPP-EBV-CAD (ciclofosfamida, lomustina, vindesina, melfalán, prednisona, epidoxorrubicina, vincristina, procarbazina, vinblastina y bleomicina; CEC). La SLP a 10 años fue 69% para ABVD, 75% para BEACOPP y 76% para CEC; con SG de 85%, 84% y 86% respectivamente. **El riesgo acumulado de desarrollar segundas neoplasias a 10 años fue 0.9% para ABVD, 6.6% para BEACOPP y 6% para CEC.** El riesgo tanto con BEACOPP como CEC fue significativamente superior que con ABVD. Con estos resultados se confirma que con BEACOPP se logra mejor control de enfermedad. Sin embargo este beneficio se ve contrabalanceado por una tasa estadísticamente mayor de eventos tardíos, particularmente segundas neoplasias que resultan en la muerte de pacientes. **El riesgo de segundas neoplasias con ABVD es menor y resulta en tasas de SG similares a las reportadas luego de BEACOPP (85% vs 84% a 10 años). El mejor control temprano de la enfermedad con esquemas intensivos no se traduce en ventaja en sobrevida por eventos tardíos no relacionados a la enfermedad.** Por lo que los investigadores sugieren que el BEACOPP es una opción de tratamiento para el LHc avanzado, pero no debe ser considerado el estándar para todos los pacientes, porque el 70% de los mismos pueden ser curados con ABVD y RT limitada[18].

Luego se ha reportado una comparación de ABVD y BEACOPP escalado. Se enrolaron 330 pacientes con LHc EIIB-IV y factores de riesgo desfavorables que fueron randomizados a recibir BEACOPP escalado o ABVD, seguido de RT local cuando estaba indicada. Los pacientes con enfermedad residual o progresiva luego de esta primera línea eran tratados con esquemas de rescate a base de ifosfamida y TAMO. Los resultados de este estudio demuestran que BEACOPP escalado superó a ABVD en cuanto a la duración de la primera remisión (tasa de SLP a 7 años 85% vs 73%). **Sin embargo, la terapia de rescate con altas dosis de QT y TAMO fue lo suficientemente efectiva para que la SLP y SG de los pacientes que recibieron tratamiento inicial con BEACOPP escalado y ABVD sean similares** (SLP a 7 años 78% vs 71%; P=0.15; SG a 7 años 89% vs 84%; P=0.39)[19].

¿Entonces qué tratamiento deberíamos ofrecer a nuestro próximo paciente con LHc avanzado? **Si el objetivo es la curación con la menor cantidad de efectos adversos posibles, la estrategia sería usar el ABVD, reservando la terapia de rescate con altas dosis de QT y TAMO para los pacientes que hayan fallado a esta primera línea**[17].

En los últimos años se publicaron ensayos que utilizan el PETi para identificar pacientes que se beneficiarían con la intensificación o el desescalamiento del

tratamiento. El estudio **RATHL** incluyó 1214 paciente con LHc avanzado que recibieron 2 ciclos de ABVD seguido de una evaluación por PET. Los pacientes que lograban un PETi negativo (DS 1-3) fueron randomizados a continuar con 4 ciclos de ABVD o 4 ciclos de AVD (omisión de bleomicina). En los pacientes que tuvieron PETi positivo (DS 4-5) se procedió a intensificar la terapia con 4 ciclos de BEACOPP-14 o 3 ciclos de BEACOPP escalado, y fueron reevaluados con PET. Si el resultado del PET era negativo, completaban el tratamiento con 2 ciclos extra de BEACOPP-14 o 1 ciclo de BEACOPP escalado. Los pacientes con persistencia de positividad en el PET salían del ensayo y recibían tratamiento de rescate. La SLP a 3 años y la SG de los pacientes con PETi negativo en el grupo que recibió ABVD fue de 85.7% y 97.2% respectivamente, mientras que dichos porcentajes en la rama AVD fue de 84.4% y 97.6%. Es de notar que los efectos adversos respiratorios fueron más severos en el grupo ABVD. La conclusión de esta rama del estudio es que **la omisión de la bleomicina del ABVD luego de haber obtenido un PETi negativo resulta en una menor incidencia de toxicidad pulmonar sin una significativa reducción en la eficacia del tratamiento,** mientras que en los pacientes que tuvieron PETi positivo la intensificación del tratamiento con BEACOPP permitió negativizar el PET en el 74.4%, resultó en una SLP a 3 años de 67.5% y una SG de 87.8%, sugiriendo que **la intensificación del tratamiento puede mejorar los resultados en este grupo de pacientes y apoyando el tratamiento adaptado a la respuesta en el LHc avanzado**[20]. Con el seguimiento actualizado a 52 meses se alcanzó el objetivo de no inferioridad en la omisión de la bleomicina: SLP a 3 años de 85.4% para los pacientes que recibieron ABVD y 84% para la rama AVD. La diferencia de 1.2% en SLP está dentro del margen de no inferioridad de 5%[21].

En el estudio RATHL el tratamiento falló a pesar del escalamiento a BEACOPP en 20 de los 37 pacientes que tuvieron un PETi positivo con índice de Deuville 5, este grupo casi con certeza requiere un abordaje diferente para mejorar la sobrevida. **El uso de terapia de salvataje temprana con altas dosis de QT seguido de TAMO es una opción para pacientes con enfermedad inicialmente quimiorresistente,** y fue investigado por el ensayo italiano de fase 2 **HD801**. En este estudio, que incluyó 519 pacientes, se evaluó la respuesta por PET tras 2 ciclos de ABVD. **El 20% de los pacientes tuvo PETi positivo y fueron precozmente tratados con esquemas de rescate a base de ifosfamida (IGEV x 4) seguido de TAMO** si habían logrado negativizar el PET. La SLP a 2 años fue de 81% para los pacientes que tuvieron PETi negativo y 76% para los PETi positivos. **Estos datos apoyan por primera vez el papel de la intensificación temprana del tratamiento en una pequeña proporción de pacientes que se consideran en alto riesgo de fracaso al tratamiento e identificados por la positividad del PETi[22].**

En el ensayo fase III **ECHELON-1** se incluyeron 1334 pacientes con LHc estadío avanzado (III-IV) que fueron randomizados en dos ramas de tratamiento: el clásico ABVD vs tratamiento combinado con brentuximab + AVD (Bv + AVD) por seis ciclos. Se demostró una SLP modificada a 2 años (incluyendo como evento un PET de fin de tratamiento positivo) de 82.1% para la combinación Bv + AVD comparado con 77.2% en los pacientes que recibieron seis ciclos de ABVD. Estos resultados se asocian con una **reducción del 23% del riesgo de falla al tratamiento primario.** En cuanto al perfil de seguridad, se registraron más eventos de neutropenia febril en la rama experimental (19% vs 8%), por lo que se recomienda el uso profiláctico de factores estimulantes de colonia, y mayor tasa de neuropatía periférica (67% vs 43%). La toxicidad pulmonar fue menor en la rama experimental comparada con el ABVD (2% vs 7%). **Ciertos subgrupos de pacientes parecen beneficiarse más con Bv+AVD: pacientes con compromiso de más de un sitio extranodal, IPS que indica alto riesgo de falla al tratamiento (4 a 7 puntos), estadío IV y menores de 60 años**[23]. El seguimiento a 5 años demostró que se mantiene el beneficio en SLP (82.2% vs 75.3%) y que los síntomas vinculables a neuropatía continuaron mejorando o resolvieron a lo largo del tiempo[24].

Ensayos con inhibidores del punto de chequeo en 1ª línea:

El LHc es una neoplasia con una característica particular: la célula tumoral de Reed-Sternberg (CRS) representa sólo 1-2% del infiltrado tumoral total, mientras que el resto está formado por células del sistema inmune y estromales. Este microambiente ayuda a la CRS a evadir el sistema inmunológico y proporciona señales de crecimiento y supervivencia. La secreción de citoquinas es central en la creación de este medio inmunosupresor en el que prospera la célula tumoral.

El aumento en la expresión de PD-L1 en la CRS secundaria a amplificaciones en el cromosoma 9p24.1 es probablemente uno de los principales mecanismos de esta biología única. Por esta razón, los inhibidores de puntos de chequeo que se dirigen a la interacción PD-1/PD-L1 han demostrado ser exitosos en el LHc recaído/refractario, lo cual sumado a su buena tolerabilidad, proporcionan la base para su evaluación en la primera línea de tratamiento[25].

La cohorte D del ensayo fase II, no comparativo **CheckMate205** incluyó 51 pacientes con LHc estadío avanzado (IIB-IV) tratados con **nivolumab** monoterapia por cuatro dosis, seguido de la combinación **nivolumab + AVD** (N-AVD) por 6 ciclos. **Al finalizar la monoterapia con nivolumab el 18% de los pacientes habían logrado RC. Al final del tratamiento** la tasa de respuesta global fue del 84%, con **67%** de los pacientes alcanzando **RC**. La tasa de discontinuación del tratamiento fue baja (10%). De interés, hubo una tendencia hacia respuestas más favorables al nivolumab monoterapia en los pacientes con mayor expresión de PD-L1 en células de Reed-Sternberg. Además, una mayor proporción de pacientes con expresión de PD-L1 en el cuartil 3 o 4 tuvieron respuestas más profundas y duraderas al N-AVD. Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra el tamaño pequeño de la muestra. Seguimiento a más largo plazo y estudios con mayor cantidad de pacientes podrán confirmar si la sustitución de la bleomicina por el nivolumab en el ABVD es seguro a largo plazo y si tiene beneficios el sobrevida global[26].

La tasa de respuesta al nivolumab monodroga en este ensayo (18% RC) es la misma que se reportó en recaídos/refractarios. Con el agregado de AVD la RC aumenta a 67%. Mientras que estas tasas de RC son más bajas que las obtenidas con ABVD en ensayos modernos (> 80%), la SLP a 21 meses del 83% en la cohorte D del CheckMate205 es similar al 80-90% de SLP a 2 años reportados con ABVD. Esto podría ser un indicador de las **limitaciones en la evaluación de la respuesta utilizando los criterios de Lugano en pacientes que reciben inhibidores del punto de chequeo y quimioterapia.**

El estudio **NIVAHL**, del grupo alemán, es un ensayo fase II multicéntrico y randomizado que evaluó la eficacia del nivolumab en combinación con AVD en pacientes con enfermedad localizada desfavorable (E I-II con factores de riesgo). Incluyó 109 pacientes que fueron randomizados a recibir terapia secuencial o concomitante con N-AVD por 4 ciclos, seguido de radioterapia 30 Gy de sitios involucrados. En el análisis interino tras dos ciclos de N-AVD o 4 dosis de nivolumab monodroga las tasas de RC fueron 87% y 51% respectivamente. Luego de finalizado el tratamiento el **90% de los pacientes que recibieron el tratamiento concomitante se encontraban en RC y 94% en la estrategia secuencial.** Con una mediana de seguimiento de 13 meses, la **SLP a 12 meses fue de 100% en el tratamiento concomitante y 98% en el secuencial**; mientras que la SG fue del 100% en ambas ramas. Concluyen que ambas estrategias son factibles, con un perfil de toxicidad manejable y altamente efectivas. El control de la enfermedad en términos de tasas de respuesta y SLP a 1 año es mayor en pacientes con enfermedad localizada desfavorable comparado con estadíos avanzados, especialmente considerando la tasa de RC inesperadamente alta del 51% después de 4 dosis de nivolumab en el presente ensayo en comparación con sólo el 18% en la cohorte D del CheckMate 205[27].

En un ensayo multicéntrico fase 2 que incluyó 30 pacientes con estadíos localizados desfavorables y enfermedad avanzada se evaluó el uso de **3 ciclos de pembrolizumab en monoterapia, seguido de 4-6 ciclos de AVD** dependiendo del estadío y de la presencia de enfermedad voluminosa. Demostró una **tasa impresionante de RC del 100% al final de dos ciclos de AVD (37% de los pacientes logró RC tras la monoterapia con pembrolizumab y el 60% tuvo reducción >90% del volumen metabólico tumoral).** Todos los pacientes completaron la terapia planificada, no hubo discontinuación por toxicidad. **Las respuestas fueron duraderas, sin progresión o muerte a 22.5 meses de seguimiento** y sin RT de consolidación al final de tratamiento (40% tenían enfermedad voluminosa). En particular, no hubo relación aparente entre enfermedad voluminosa y profundidad de respuesta al pembrolizumab monodroga, ya que 7 de los 12 pacientes con enfermedad voluminosa alcanzaron RC o reducción > 90% del volumen metabólico tumoral. Las limitaciones de este estudio incluyen el número pequeño de pacientes y el limitado tiempo de seguimiento[28].

Tratamiento en el paciente añoso

El porcentaje de pacientes añosos con LHc en la práctica clínica puede estimarse entre 20 y 31%. El tratamiento de este grupo etario sigue siendo un desafío,

ya que la mejoría en los resultados no ha sucedido al mismo ritmo que en los pacientes jóvenes. Esto probablemente se deba a la combinación de comorbilidades que requieren de un tratamiento menos tóxico que se vuelve menos efectivo. Además, los pacientes de edad avanzada con LHc padecen una **enfermedad biológicamente más agresiva** que podría no responder bien al tratamiento. Tienen mayor mortalidad relacionada al tratamiento y mayor tasa de recaída en comparación con pacientes jóvenes, incluso si puede utilizarse el mismo régimen, con el riesgo de exacerbación de condiciones preexistentes, como insuficiencia cardíaca o enfermedades respiratorias crónicas.

Tienen una distribución particular de subtipos histológicos: mayor proporción de la variante celularidad mixta comparado con pacientes jóvenes (35% vs 19%) y menor proporción de esclerosis nodular (41% vs 61% respectivamente). Además, los añosos tienen más probabilidades de ser diagnosticados con un **LHc asociado al virus de Epstein-Barr,** que se asocia a peor pronóstico. Al momento de la presentación es más frecuente que tengan **estadíos avanzados, síntomas B, elevación de la eritrosedimentación y peor estado funcional (ECOG).**

El ABVD habitualmente tiene una tolerabilidad aceptable en esta población sin comorbilidad cardiovascular que impida el uso de las antraciclinas. La excepción a esto es **baja tolerabilidad a la bleomicina** en los añosos, con una **incidencia alta de toxicidad severa y letal asociada a la droga**.

El grupo alemán hizo un análisis de subgrupo de los pacientes de edad avanzada tratados en los ensayos HD10 y HD11. El uso de 4 ciclos de ABVD fue factible en la mayoría de los casos, pero con mayor demora en la administración del tratamiento, mayor tasa de toxicidad grado 3-4 y mayor mortalidad relacionada al tratamiento. Los añosos tuvieron una SLP a 5 años de 75% comparado con 90% para los jóvenes.

A los pacientes añosos con enfermedad localizada de pronóstico favorable que recibieron sólo dos ciclos de ABVD o AVD les fue mejor en relación a la toxicidad vinculada al tratamiento en comparación con los que recibieron cuatro ciclos de ABVD (toxicidad grado 3-4: 40% vs 65%). La SLP a 5 años fue del 79%, independientemente del número de ciclos que hayan recibido.

En los estadíos localizados para los pacientes sin comorbilidades que lo excluyan, la modalidad combinada de tratamiento es una opción factible con potencial curativo. **En la enfermedad localizada y de pronóstico favorable dos ciclos de ABVD seguido de RT localizada 20 Gy es una opción razonable. En la enfermedad localizada de pronóstico desfavorable dos ciclos de ABVD, seguido de dos ciclos de AVD y RT 30 Gy es habitualmente una estrategia factible**. Sin embargo, la bleomicina debe ser utilizada con mucha precaución en esta población. **En el caso de los pacientes con función pulmonar reducida previamente al inicio del tratamiento, el uso de bleomicina se asocia a toxicidad potencialmente severa y por lo tanto debe evitarse.**

Para los pacientes con enfermedad avanzada una opción factible de tratamiento es dos ciclos de ABVD, seguido de cuatro ciclos de AVD y si es necesario RT localizada sobre enfermedad residual PET positiva[29].

En esta población la toxicidad vinculada al tratamiento es significativa y las comorbilidades habitualmente limitan las opciones terapéuticas. Forero-Torres y colaboradores reportan los resultados de un ensayo fase 2 que evalúa la eficacia y seguridad de **brentuximab vedotin (Bv) monodroga** como tratamiento de 1ª línea en 27 pacientes mayores de 60 años. El tratamiento resultó altamente efectivo **(73% alcanzó RC), sin embargo la duración de la respuesta fue corta (mediana de SLP 10.5 meses).** Los efectos adversos observados fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de la droga. La incidencia de neuropatía periférica grado 3 fue relativamente más alta (30% de todos los eventos), particularmente para pacientes con factores de riesgo conocidos como diabetes o hipotiroidismo[30].

Friedberg y colaboradores en un ensayo fase 2 evaluaron la **combinación de BV con dacarbazina o bendamustina** en pacientes de edad avanzada (N= 44). La combinación de BV con bendamustina resultó efectiva (RC 88%), pero con toxicidad severa en la mayoría de los pacientes (65%) y dos muertes vinculadas al tratamiento, lo que llevó a la discontinuación de la bendamustina y al cierre de la rama del estudio. La combinación de BV con dacarbazina fue mejor tolerada, sin embargo la tasa de RC fue sólo del 62% con mediana de SLP de 17.9 meses[31].

En el ECHELON-1 la combinación concurrente de BV + AVD en los mayores de 60 años resultó en mayor incidencia de neutropenia febril (37%), sugiriendo que el aumento de la intensidad del tratamiento en los pacientes añosos resulta en un aumento de la

toxicidad. Consecuentemente los pacientes añosos no se benefician de esta combinación (HR: 1.0).

En un ensayo multicéntrico fase 2 Evens y colaboradores reportan los resultados del tratamiento secuencial con BV seguido de AVD y posterior consolidación con el anti-CD30 en 49 pacientes de edad avanzada. La elección de un **tratamiento secuencial** en lugar de concurrente se basó en tres supuestos: 1) que la terapia inicial con BV puede establecer un control temprano de la enfermedad y aumentar la probabilidad de una terapia potencialmente curativa exitosa, 2) que la superposición de neurotoxicidad puede minimizarse con el tratamiento secuencial, y 3) que la consolidación reduciría el riesgo de recaídas. Luego de dos dosis de BV 33% de los pacientes tuvieron un PET negativo. Es posible que estas dosis iniciales de BV mejoren los síntomas vinculados a la enfermedad antes del inicio del AVD, facilitando así el tratamiento completo. La tasa de RC para los pacientes que completaron el tratamiento fue de 96%, con una SLP a 2 años del 84% y SG de 93%. El riesgo de neuropatía grado 3 fue mínimo (4%). Se necesita un seguimiento más prolongado para determinar si estas respuestas son duraderas[32].

Conclusiones

• El tratamiento del LHc debe ser adaptado al estadío y al riesgo; e idealmente guiado por la respuesta temprana (PET/TC).

• Se busca reducir las toxicidades asociadas al tratamiento manteniendo la efectividad del mismo.

• Para los estadíos localizados de pronóstico favorable el estándar de tratamiento es 2 ciclos de ABVD seguido de RT 20 Gy.

Si bien las estrategias libres de RT no han podido demostrar la no inferioridad en control inicial de la enfermedad, no hay diferencias en sobrevida global. Dados estos excelentes resultados muchos pacientes pueden preferir asumir un riesgo ligeramente mayor de recaída de la enfermedad al omitir la RT, en lugar de asumir las posibles complicaciones a largo plazo del tratamiento radiante.

• Para los estadíos localizados de pronóstico desfavorable una estrategia posible es ABVD x 4 + RT 30 Gy. Este grupo de pacientes se beneficia menos con el uso de la RT. Lograr un PET negativo luego de 4 ciclos de QT avala la omisión de la RT de consolidación sin una pérdida notable de eficacia.

Para los estadíos localizados de pronóstico desfavorable con masa tumoral >5 cm los resultados son inferiores con un curso corto de ABVD (x 4). En esta población si alcanza PETi negativo debe considerarse el uso de 6 ciclos totales de ABVD.

• Para los estadíos avanzados el estándar de tratamiento es ABVD x 6 ciclos.

En pacientes que lograron PETi negativo luego de 2 ciclos de ABVD se puede omitir la bleomicina.

En pacientes que tienen PETi positivo existe evidencia que avala la intensificación temprana del tratamiento con esquemas de salvataje a base de ifosfamida + consolidación con TAMO.

El estudio ECHELON-1 demostró una modesta mejoría en SLP para los pacientes tratados con la combinación Bv+AVD. Ciertos subgrupos de pacientes parecen beneficiarse más: compromiso de más de un sitio extranodal, IPS que indica alto riesgo de falla al tratamiento (4 a 7 puntos), estadío IV y menores de 60 años.

• En pacientes de edad avanzada:

- no deberían usarse más de dos ciclos de QT que incluyan bleomicina.
- en pacientes con función pulmonar reducida debe evitarse el uso de bleomicina.
- estadíos localizados favorables: ABVD x 2 + RT 20 Gy
- estadíos localizados desfavorables: ABVD x 2 + AVD x 2 + RT 30 Gy
- estadíos avanzados: ABVD x 2 + AVD x 4

Conflictos de interés: El autor declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas y por parte de Takeda, Sanofi y Janssen por concepto de consultorías y asesorías.

Bibliografía

1. Borchmann P, Eichenauer DA, Engert A. State of the art in the treatment of Hodgkin lymphoma. Nat Rev Oncol. 2012;9(8):450-459.
2. De Vries S, Schaapveld M, Janus C y col. Long-Term Cause-Specific Mortality in Hodgkin Lymphoma Patients. J Natl Cancer Inst. 2021;113(6):760-769.
3. Van Leeuven F, Ng A. Late sequelae in Hodking lymphoma suvivors. Hematol Oncol. 2017;35:60-66.
4. Engert A, Plütschow A, Eich H y col. Reduced Treatment Intensity in Patients wirh Early-Stage Hodgkin´s Lymphoma. N Engl J Med. 2010; 363(7):640-652.
5. Rdford J, Illidge T, Counsell N y col. Results of a Trial of PET-Directed Therapy fon Early-Stage Hodgki´s Lymphoma. N Engl J Med. 2015; 372: 1589-607.
6. André M, Girinsky T, Federuci M. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol. 2017; 35:1786-94.
7. Fuchs M, Goergen H, Kobe C y col. Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol. 2019; 37: 2835-45.
8. Ansell S. Hodgkin Lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Haematol. 2020;1-12.
9. Eich H, Diehl V, Görgen H y col. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin´s lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. J Clin Oncol. 2010; 28:4199-4206.
10. Fermé C, Thomas J, Brice P y col. ABVD or BEACOPP baseline along with involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin lymphoma with risk factors: results of the European Organisaation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Groupe d´Étude des Lymphomes de l´Adulte (GELA) H9-U intergroup randomised trial. Eur J Cancer. 2017; 81:45-55.
11. Von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M y col. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin´s lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. J Clin Oncol. 2012. 30:907-13.
12. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C y col. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicenter, open-label, randomised, phase 3 trial. J Clin Oncol. 2021; 22: 223-234.
13. Kumar A, Casulo C, Advani R y col. Brentuximab vedotin combined with chemotherapy in patients with newly diagnosed early-stage, unfavorable-risk Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2021. 39:2257-67.
14. Merli F, Luminari S, Gobbi P y col. Long-term results of the HD2000 trial comparing ABVD versus BEACOPP versus COPP-EBV-CAD in untreated patients with advanced Hodgkin Lymphoma: a study by Fondazione Italiana Linfomi. J Clin Oncol. 2016;34(11):1175-1181.
15. Engert A, Diehl V, Franklin J y col. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin´s Lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. J Clin Oncol. 2009; 27(27):4548-4554.
16. Connors J. Hodgkin´s lymphoma – The great teacher. N Engl J Med. 2011;356(3):264-265.
17. Lavoire J, Connors J, Phillips G y col. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: long-term outcome in the first 100 patients treated in Vancouver. Blood. 2005;106:1473-8.
18. Merli F, Luminari S, Gobbi P y col. Long-Term Results of the HD2000 Trial Comparing ABVD Versus BEACOPP Versus COPP-EBV-CAD in Untreated Patients with Advanced Hodgkin Lymphoma: A Study by Fondazione Italiana Linfomi. J Clin Oncol. 2016;34(11):1175-1181.
19. Viviani S, Zinzani P, Rambaldi A y col. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin´s lymphoma when high-dose salvage is planned. N Engl J Med. 2011;365(3):203-212.
20. Johnson P, Federico M, Kirkwood A y col. Adapted treatment guided by Interim PET-CT Scan in advanced Hodgkin´s Lymphoma. N Engl J Med. 2016;374(25):2419-2429.
21. Trotman J, Fossa A, Federico M y col. Response-adjusted therapy for advanced Hodgkin lymphoma (RATHL) trial: longer follow up confirms efficacy of de-escalation after a negative interim PET scan (CRUK/07/033). Hematol Oncol. 2017; 35 (supl 2): 65-67.
22. Zinzani P, Broccoli A, Gioia D y col. Interim Positron Emisson Tomography Response-Adapted Therapy in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Phase II Part of the HD0801 Study. J Clin Oncol. 2016;34(12):1376-1385.
23. Connors J, Juczak W, Straus D y col. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III o IV Hodgkin´s Lymphoma. N Engl J Med. 2018;378:331-44.
24. Straus D, Dlugosz-Danecka M, Connors J y col. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2021; 8:e410-21.
25. Khurana A, Armand P, Ansell S. Checkpoint inhibition therapy as possible frontline therapy for Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2020 May;61(5):1063-1074.
26. Ramchandren R, Domingo-Domènech E, Rueda A y col. Nivolumab for newly diagnosed advanced-stage classic Hodgkin Lymphoma: safety and efficacy in the phase II CheckMate 205 study. J Clin Oncol. 2019;37(23):1997-2007.
27. Bröckelmann P, Goergen H, Keller U y col. Efficacy of nivolumab and AVD in early-stage unfavorable classic Hodgkin Lymphoma. The randomized phase 2 German Hodgkin Study Group NIVAHL Trial. JAMA Oncol. 2020 Jun 1;6(6):872-880.
28. Allen P, Savas H, Evens A y col. Pembrolizumab followed by AVD in untreated early unfavorable and advanced stage classical Hodgkin Lymphoma. Blood. 2020;137(10):1318-1326.
29. Borchmann S, Engert A, Böll B. Hodgkin lymphoma in elderly patients. Curr Opin Oncol. 2018;30:308-316.
30. Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J y col. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. Blood. 2015;126:2798-2804.
31. Friedberg J, Forero-Torres A, Bordoni R y col. Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged >60 years with HL. Blood. 2017;130:2829-2837.
32. Evens A, Advani R, Helenowski I y col. Multicenter phase II study of secuential brentuximab vedotin and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy for older patients with untreated classical Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2018;36:3015-3022.

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.

El desafío de secuenciar nuevas drogas en linfoma de Hodgkin recaído post trasplante autólogo

The challenge of sequencing new drugs in relapsed Hodgkin lymphoma after autologous transplantation

Negri Aranguren, Florencia[1]; Pavlovsky Astrid[2]

[1] Instituto Privado Hematología y Hemoterapia (IPHH), GATLA
[2] CHP/FUNDALEU, GATLA

fnaranguren@gmail.com

HODGKIN

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 463-471
Octubre 2021

Palabras claves: linfoma de Hodgkin recaído/refractario, brentuximab vedotin, nivolumab, pembolizumab.

Keywords: relapsed/refractory Hodgkin lymphoma, brentuximab vedotin, nivolumab, pembrolizumab.

Desde la introducción de la radioterapia en los inicios del siglo XX hemos asociado al linfoma de Hodgkin (LH) con la sensación de éxito. Ya desde el uso de regímenes de poliquimioterapia (MOPP) en la década del 60, que lograban impactantes tasas de curación cercanas al 70%. Los pacientes vivían más, pero a su vez los efectos a largo plazo empezaban a manifestarse. En 1981 otra combinación de 4 drogas aparece, el ABVD, que se instala como el tratamiento de primera línea del linfoma de Hodgkin por su alta eficacia y menor toxicidad. Esquemas posteriores como el Stanford V y el BEACOPP fueron adoptados en algunos países para el tratamiento de pacientes con enfermedad en estadíos avanzados. Sin embargo, al día de hoy existe un grupo de pacientes refractarios o recaídos a esquemas de quimioterapia que nos enfrentan a un desafío terapéutico. Un 10% de pacientes con estadíos localizados y un 20-30% con estadíos avanzados van a fallar o recaer a la primera línea de tratamiento[4,5]. Sólo la mitad logrará la curación con regímenes de salvataje estándar seguido de trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TACH)[6,7].

La sobrevida corta en los pacientes recaídos luego del trasplante se ha ido modificando sensiblemente con la incorporación de las nuevas drogas. Después de 30 años surgen como opciones superadoras a la poliquimioterapia en pacientes recaídos post trasplante: el brentuximab vedotin (BV) (2011) y luego los inhibidores de PD1, nivolumab y pembrolizumab. Un mayor entendimiento de las bases moleculares de la enfermedad, las terapias adaptadas y la introducción de estas nuevas drogas nos ha permitido alcanzar una sobrevida global (SG) a 5 años cercana al 87% (91% en estadíos localizados y 81% en estadíos avanzados)[8].

Estas nuevas opciones terapéuticas en recaídas post trasplante ofrecen la posibilidad de lograr una nueva remisión completa, ya sea como último tratamiento o una mayor posibilidad de eficacia como puente a otra opción potencialmente curativa, el trasplante alogénico.

El desafío ante el cual hoy nos encontramos es definir la combinación y secuenciación correctas de estas drogas en pacientes con LH recaído y refractario.

¿Cómo tratamos hoy a los pacientes con linfoma de Hodgkin recaído post TACM?

Hasta el año 2011 los pacientes que recaían luego del trasplante autólogo tenían una sobrevida global de 2.5 años; si la recaída se producía antes del año el pronóstico era aún peor, con una sobrevida menor al año[7]. La introducción de BV e inhibidores de PD1 está cambiando significativamente la historia de esta enfermedad. Hoy en día los pacientes recaídos a trasplante que son tratados con alguna de estas nuevas drogas tienen una SG de 85.6 meses[9]. (Gráfico 1).

El BV es un conjugado anticuerpo-droga que combina un anticuerpo monoclonal anti CD30 junto a un agente antitubulínico, el monometil auristatin E (MMAE).

El estudio pivotal incluyó 102 pacientes, recaídos post trasplante autólogo, que fueron tratados con BV 1.8 mg/kg cada 3 semanas hasta 16 ciclos. La tasa de RG fue del 75% con 34% de RC[10]. En el seguimiento a 5 años la SLP 22% y la SG del 41%. En aquellos pacientes que alcanzaron la remisión completa la SG fue de 64% y la SLP 52%[11]. De los 34 pacientes que lograron RC, 13 continúan sin enfermedad, 9 de ellos sin haber realizado trasplante alogénico posterior[11].

La neuropatía periférica es un evento adverso que se asoció al uso de brentuximab vedotin en el 42% de los pacientes. Afortunadamente en el 73% de los pacientes fue completamente revertida y un 14% restante mejoraron sus síntomas. El resto de los eventos adversos más reportados fueron náuseas (35%), fatiga (34%), neutropenia (19%), diarrea (18%). En su mayoría fueron grado I-II, sin muertes asociadas al tratamiento[10].

Estos resultados han sido reproducidos por numerosos grupos, tanto en ensayos clínicos como en publicaciones de la vida real[12-14].

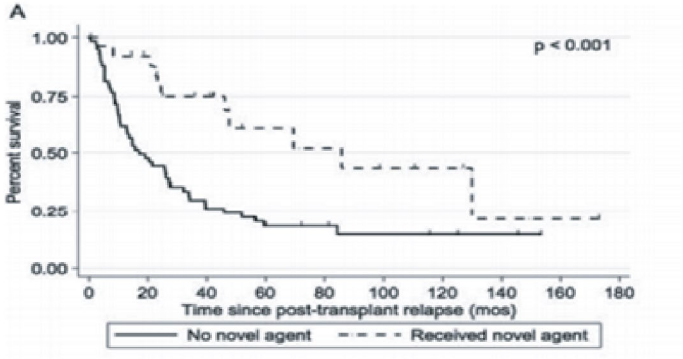
Sustentado en los resultados de su estudio pivotal, el brentuximab vedotin fue aprobado por la administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) en el 2011 y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en el 2012 y por ANMAT en 2016 para pacientes con LH que recaen post trasplante autólogo o luego de dos líneas de quimioterapia en pacientes no candidatos a trasplante.

El panorama volvía a ensombrecerse ante la progresión post BV. Antes de la aparición de los inhibidores de PD-1, los pacientes que recaían luego del TACH y posterior BV tenían una SLP y SG eran de 3.5 y 25 meses respectivamente[15].

El retratamiento con BV es una opción que podrá ser considerada en aquellos pacientes que lograron una remisión inicial prolongada con esta droga[16]. Un trabajo pequeño de 20 pacientes con LH que fueron nuevamente tratados con BV mostró una tasa de RG del 60%, con 30% de RC y una SLP de 9.2 meses[16]).

El nivolumab y el pembrolizumab son dos inhibidores de PD1 ampliamente utilizados en oncología para el tratamiento de otros tumores. En el LH la alteración del cromosoma 9p24 es una alteración genética recurrente que se observa en casi el 100% de los pacientes. Lleva a una sobreexpresión del PD-L1, PD-L2 y PD-1; activa también la vía JAK2-STAT que incrementan a su vez los PD1 ligandos[17]. Además, el virus Epstein-Barr (VEB) también puede aumentar la expresión de los ligandos PD1 en los LH VEB positivos[17]. El ligando PD1se une al receptor PD1 de la superficie de los linfocitos T inhibiendo su

Gráfico 1



Diferencias en SG previo a la introducción de nuevas Drogas vs SG desde la introducción de nuevas drogas. Bair SM. Am J Hematol. 201721

acción citotóxica permitiendo evadir la respuesta inmune antitumoral[17]. Inhibir la sobreexpresión del PD1 para vulnerar el mecanismo de evasión inmune fue la hipótesis que llevó a probar a los inhibidores de PD1 (pembrolizumab y nivolumab) en pacientes con LH RR[17].

En el estudio Checkmate 205[18], 243 pacientes con LH RR a TACH con o sin BV, fueron tratados con nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas (luego fue aprobado 240 mg dosis fija cada 2 semanas) hasta progresión o toxicidad limitante. Se dividieron los pacientes en 3 ramas.

La tasa de respuestas globales y remisión completa fue 69% y 16% respectivamente; la SLP de 14.7 meses (20 meses en los pacientes en RC) y la SG de 90% a dos años. Gráfico 2.

Los eventos adversos (G 3-4) más frecuentes fueron: aumento de la lipasa (5%), neutropenia (3%) y aumento de enzimas hepáticas (3%). No se reportó ninguna muerte asociada a la droga.

El estudio Keynote-087[19] incluyó 210 pacientes con LHRR tratados con pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas hasta progresión, toxicidad inaceptable, decisión del investigador o un máximo de 2 años. Se los dividió en 3 cohortes según antecedente TACH y/o BV previo.

La tasa de respuestas globales fue 69% y 22% de RC; la SLP 13.7 meses y la SG 86.4% a tres años.

La toxicidad más frecuente fue hipotiroidismo (12.4%) y fiebre (10%); toxicidad G 3-4 neutropenia (2.4%), disnea (1%) y diarrea (1%). No se reportó ninguna muerte asociada a la droga. Gráfico 3.

El nivolumab y el pembrolizumab no difieren significativamente en su eficacia ni toxicidad. Se diferencian en la frecuencia de administración, cada 2 vs cada 3 semanas y en su aprobación. El pembrolizumab a diferencia del nivolumab también fue aprobado en recaídas no elegibles a TACH, ya que una de las ramas del diseño del protocolo incluía este grupo de pacientes.

Los inhibidores de PD1 tienen algunas características que difieren de la quimioterapia tradicional. El manejo de los eventos adversos inmunológicos ha requerido el desarrollo de guías propias que detallan el tratamiento de las complicaciones[20-22]. También ha introducido el concepto de "tratamiento más allá de la progresión", en pacientes que han progresado, pero aun así continúan manifestando beneficio clínico con la medicación[18]. En el trabajo de Armand y col.[18]. 130 pacientes (n: 243) presentaron progresión definida por estudio de imágenes y confirmación histológica, 80 de estos pacientes continuaron con nivolumab, logrando un mayor tiempo hasta el próximo tratamiento (8.8 meses vs 1.5 meses) y una mayor sobrevida global con una mediana aún no alcanzada al compararlo con el grupo que suspendió el nivolumab y pasó a otra línea de tratamiento[18].

Los resultados reportados en estos trabajos pivotales permitieron la aprobación de los inhibidores de PD1 para el tratamiento del LHRR. **La aprobación del nivolumab es para pacientes con LH que fallaron tanto a trasplante como a brentuximab (EMA y FDA). El pembrolizumab está aprobado por la EMA para pacientes que fallaron tanto a trasplante como a BV o pacientes luego de 2 líneas y BV no candidatos a trasplante. La FDA ha modificado recientemente su aprobación incluyendo pacientes recaídos/refractarios a 2 líneas.**

Ante la presencia de estas 3 drogas eficaces en LH RR, pero con estas diferentes aprobaciones, se publicaron recientemente los resultados del KEYNOTE 204 que genera una nueva posibilidad para el uso del pembrolizumab.

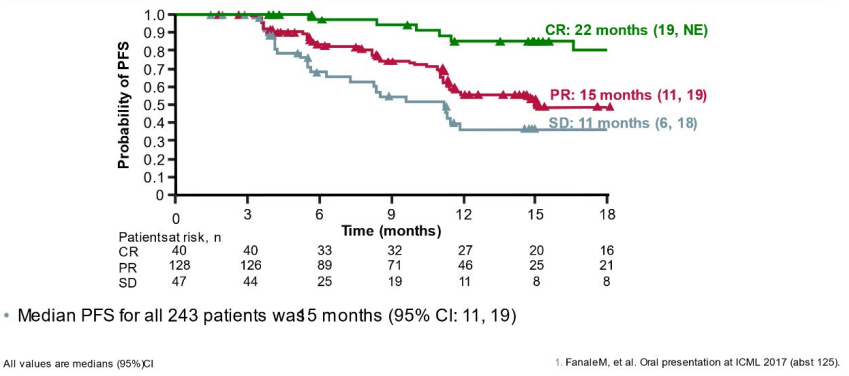
El KEYNOTE 204[23] comparó pembrolizumab vs brentuximab en pacientes con LHRR recaídos a TACH o no candidatos a este procedimiento con falla a 1 línea de tratamiento. Incluyó 304 pacientes, 151 recibieron pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas y 153 BV 1.8 mg/kg también cada 21 días. El diseño contemplaba tratamiento hasta 35 ciclos, progresión, toxicidad inaceptable o decisión del investigador.

Las tasas de RC fueron similares en ambos grupos 26% para pembrolizumab vs 24% para BV. Sin embargo, las diferencias en SLP fueron significativas, 13.2 meses para el grupo de pembrolizumab vs 8.2 meses para BV, estableciendo un beneficio en el uso de pembrolizumab sobre BV en pacientes que fallan a una línea de tratamiento. Gráfico 4.

¿Cuál es el rol del trasplante alogénico de médula (TALMO) en la era de las nuevas drogas?

El seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con BV e inhibidores de PD1 sugieren que, a pesar de lograr un mayor control de la enfermedad, eventualmente la gran mayoría va a progresar[10,18,19]. La posibilidad de curación que otorga el trasplante alogénico le permite conservar su vigencia en la era de las nuevas drogas.

Gráfico 2



Curvas de SLP según respuesta al Nivolumab
Fanale M, et al. Oral presentation at ICML 2017 (abst 125)

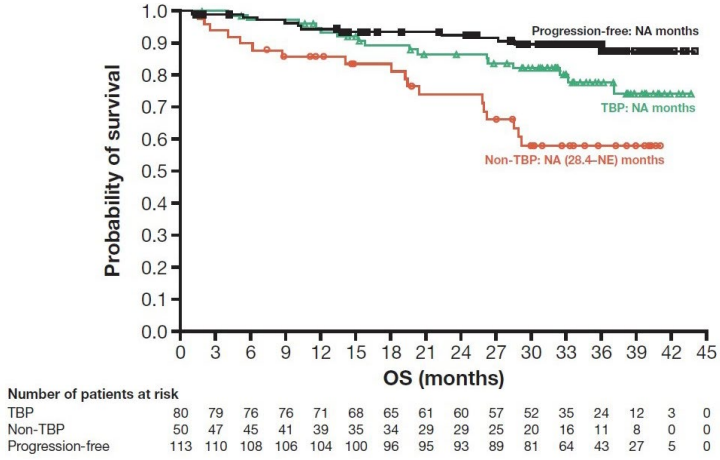
Inicialmente el aumento de la incidencia de enfermedad injerto vs huésped (EIVH) y otras complicaciones en pacientes tratados con inhibidores de PD1 llevó a la FDA a realizar una alerta sobre los riesgos de utilizar los inhibidores de PD1 como puente a trasplante. Evidencia reciente sugiere que la efectividad a largo plazo del trasplante mejora con el uso de inhibidores de PD1[24]. Recientemente se publicaron los resultados de un estudio retrospectivo que incluía 209 pacientes que consolidaron con TALMO luego de inhibidores de PD1. La SLP fue del 69% y la SG 82% a dos años, una diferencia significativa con las previamente reportadas (SLP 40-45% y SG 65-70%)[24]. En los pacientes que procedan a TALMO se recomienda al menos 6 semanas de suspensión del inhibidor de PD1 para disminuir complicaciones[25]. Además, el uso de ciclofosfamida como profilaxis de EIVH mostró tanto una disminución en la incidencia de EIVH (25 vs 46%) como una mayor SLP (80 vs 60%)[24]. (Gráfico 5)
Si el trasplante debe ser considerado tempranamente en pacientes que responden a inhibidores de PD1 o hacerlo ante la falla, aún es objeto de debate entre expertos. Es posible que la historia de la enfermedad de cada paciente, el número de tratamientos previos y la quimiosensibilidad, además del estado clínico del paciente, sean factores importantes para definir el necesidad y el tiempo al trasplante. (Gráfico 6)

¿Podemos mejorar aún más la sobrevida de pacientes con LHRR?

La incorporación del BV y los inhibidores de PD1 lograron impactar positivamente en la evolución de los pacientes recaídos a TACH. Los resultados obtenidos con estas drogas, ha animado a numerosos grupos investigadores a ensayar su uso en líneas más tempranas con el objetivo de mejorar la evolución post TACH.
Con regímenes de salvataje estándar seguido de trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TACH) sólo la mitad de los pacientes logrará la curación(6,7). Dos objetivos debemos plantearnos para mejorar la SLP y SG de este grupo de pacientes: 1) lograr una remisión completa metabólica con PET TC negativo 2) prolongar la SLP.
Los regímenes de salvataje tradicionales tienen una tasa de respuestas completas entre el 50-60%. Una serie de estudios fase II que combinan BV con quimioterapia y uno que combina BV con nivolumab describen una taza de RC del 67-75%[26-30] permitiendo que 87-100%[26-30] de los pacientes puedan consolidar con trasplante.
El uso de BV en primera línea, aprobado para pacientes con estadíos III y IV, hará más improbable su uso como terapia de salvataje. Los resultados de la combinación de pembrolizumab con GVD en una serie chica de pacientes con falla a una única línea de quimioterapia también son muy alentadores[31].
Ninguna de estas indicaciones en el uso de nuevas drogas como primera línea de salvataje está aprobada. Numerosas guías, entre ellas NCCN 2020[32], ya las incluyen como una opción de tratamiento luego de falla a una única línea de quimioterapia.
La segunda estrategia propuesta es la consolidación post trasplante. Esto fue evaluado en el estudio AETHERA[33], que incluyó 329 pacientes, definidos por el grupo investigador como de alto riesgo por contar con al menos una de las siguientes características: refractarios primario, recaídos antes del año o compromiso extra nodal a la recaída. La SLP fue de 42 meses en el grupo que recibió BV vs 24 meses en el grupo placebo[33]. En el seguimiento a 5 años, esta

Diferencia en la sobrevida global entre pacientes que no progresaron (curva negra), los que fueron tratados más allá de la progresión (curva verde) y los que progresaron y suspendieron tratamiento (curva anaranjada) Presentado en Congreso de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) diciembre 1–4, 2018; San Diego, CA, USA

Gráfico 3



diferencia se mantuvo, con una meseta en ambas ramas. La SLP para BV vs placebo fue 59% vs 41%, sin diferencias en la sobrevida global que superó el 80% en ambas ramas (el 87% de los pacientes del grupo placebo recibieron BV a la progresión)[34].

La toxicidad relacionada con esta droga fue similar a lo descripto en trabajos anteriores[34]. (Gráfico 7)

Los resultados del estudio AETHERA permitieron la segunda aprobación del BV como consolidación post trasplante en los pacientes con alto riesgo de recaída.

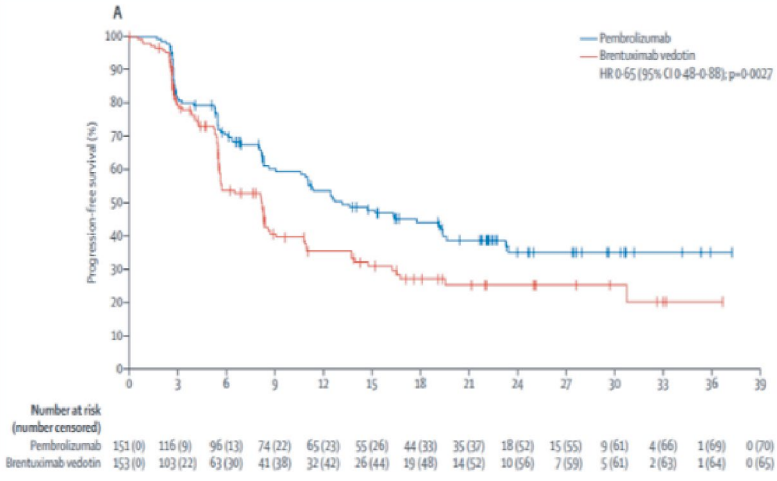
Si bien ha sido evaluado el uso de inhibidores de PD1 como terapia de consolidación con resultados alentadores, la información es aún insuficiente para recomendar su uso. (Gráfico 8)

Conclusión

La introducción de estas nuevas drogas ha cambiado significativamente la evolución de los pacientes con LH RR recaídos a TACH, pero la mayoría finalmente va a progresar. El trasplante alogénico es una alternativa curativa para algunos, pero los riesgos y costos en la calidad de vida lleva a médicos y pacientes muchas veces a diferirlo.

El desafío ante el cual hoy nos encontramos es definir la combinación y secuenciación correctas de estas drogas. El trabajo en grupos cooperativos nos permite valorar prospectivamente la evolución de los pacientes. Esto nos ayudará a encontrar las respuestas a estos interrogantes, no sólo apoyados en

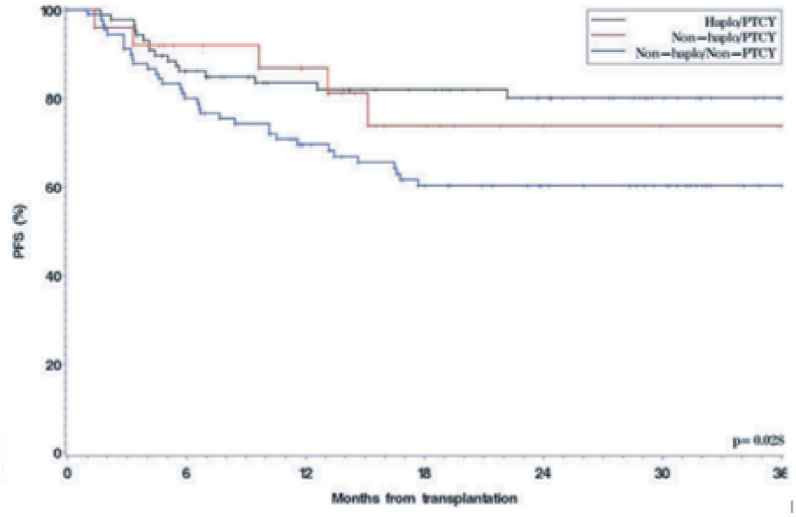
Gráfico 4



Curvas de SLP pembrolizumab vs BV
Kuruvilla et al. Lancet Oncol 2021; 22: 512–24

la experiencia internacional, sino con la riqueza de aprender de nuestros propios pacientes y realidad.

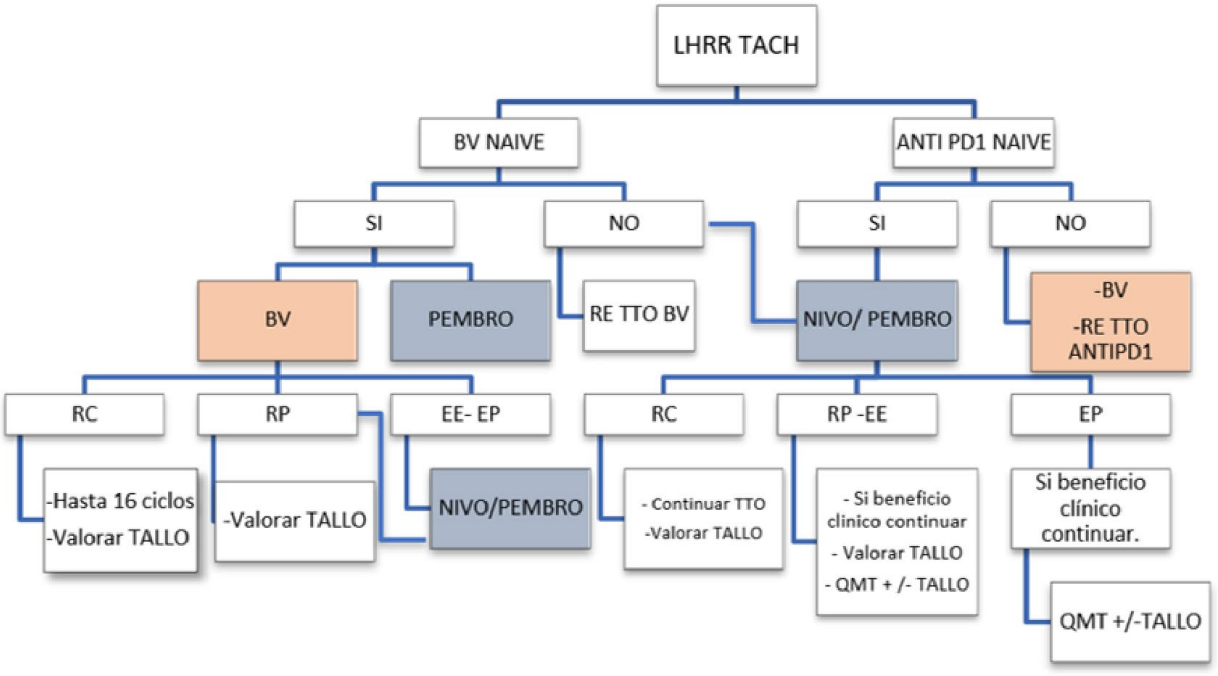
Gráfico 5



SLP pacientes que realizaron profilaxis con ciclofosfamida (curvas negra y roja) vs pacientes que no utilizaron ciclofosfamida (curva azul)

Merryman RW. Leukemia. 2021

Gráfico 6



ALGORITMO DE TRATAMIENTO PARA LH TACH

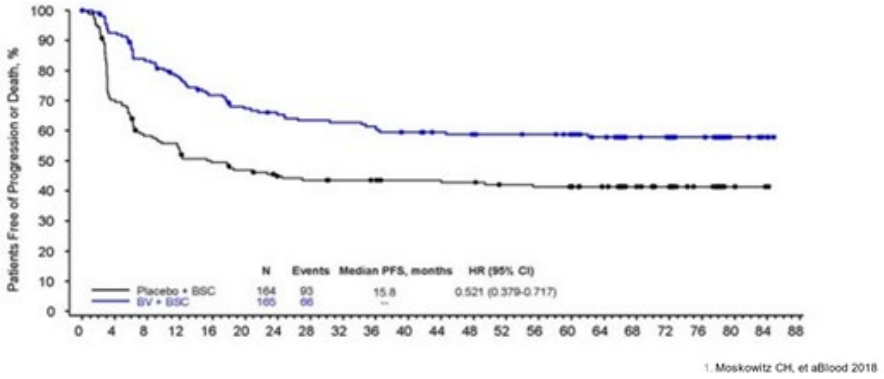
Gráfico 7

Tabla. Resumen esquemas de poliquimioterapia combinados con nuevas drogas: BV o Inhibidores de PD1

Protocolo	N pte	Rta pre TACH	TACH	SLP	SG
B+DHAP[27]	61	RC 79%	87%	SLP 76% (2 años)	92% SG (2 años)
B+ESHAP[28]	66	RC 82%	90%	SLP 71% (3años)	91% (3 años)
PETa B+ ICE[26]	46	RC 76%	-	SLP 82% a 2 años	-
B+Benda[29]	55	RC 73%	74%	SLP 62% a 2 años	-
B+ NIVO[30]	61	RC 61%	54	SLP 91% (2 años)	-
Pembro+GVD[31]	39	RC95%	95%	100% (1 años)	-

Gráfico 8

SLP BV vs placebo. Resultados a 5 años del estudio AETHERA



Aprobaciones vigentes por las agencias reguladoras de BV e inhibidores de PD1

	FDA	EMA	ANMAT
BV 1º LÍNEA E III-IV	✓	✓	✓
BV 1º QT SALVATAJE	✓	×	×
ANTI PD1 1ºQT SALVATAJE	×	×	×
BV CONSOLIDACIÓN POST TACH	✓	✓	✓
ANTI PD1 CONSOLIDACIÓN POST TACH	×	×	×
BV POST TACH O RECAÍDO 2 LÍNEAS	✓	✓	✓
NIVOLUMAB POST TACH Y RECAÍDO A BV	✓	✓	✓
PEMBROLIZUMAB POST TACH O 3 LÍNEAS QT	✓	✓	✓
PEMBROLIZUMAB POST 2 LÍNEAS QT	✓	×	×

Conflictos de interés: Las autoras declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. David Veron, Patricia Streitenberger and Astrid Pavlovsky. Compa1. Office for National Statistics on request, November 2019. http://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths).
2. ISD Scotland on request, October 2019. http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer/Publications/index.asp .
3. Northern Ireland Cancer Registry on request, June 2020: http://www.qub.ac.uk/research-centres/nicr/).
4. Van Den Neste E, Casasnovas O, Andre M et al. Classical Hodgkin ´ 's lymphoma: the Lymphoma Study Association guidelines for relapsed and refractory adult patients eligible for transplant. Haematologica. 2013;98(8):1185-1195.
5. Connors JM. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23(26):6400-6408.
6. Linch DC, Winfield D, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. Lancet. 1993 Apr 24;341(8852):1051-4.
7. Schmitz N1, Pfistner B, Sextro M,et al, Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet. 2002 Jun 15;359(9323):2065-71.
8. Statistics adapted from the American Cancer Society's (ACS) publication, Cancer Facts & Figures 2021, and the ACS website. Additional source was: Seigel R et al.: Cancer Statistics 2021. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021 Jan; 71(1):7-33. doi/full/10.3322/caac.21654
9. Bair SM, Strelec L, Nagle SJ et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma progressing after autologous stem cell transplant in the current era of novel therapeutics: a retrospective analysis. Am J Hematol. 2017;92:879-884.
10. Younes A, Gopal AK, Smith SE et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2012; 30: 2183-2189.
11. Chen R, Gopal AK, Smith SE et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2016; 128: 1562- 1566.
12. Negri Aranguren F1, Prates MV2, Burgos et al. Resultados de la experiencia argentina conel uso de brentuximab vedotin: una nuevaalternativa terapéutica en pacientes con linfoma de Hodgkin recaído o refractario. Hematología. 2016;20(2):159 - 164.
13. Zagadailov EA, Corman S, Chirikov V et al. Real-world effectiveness of brentuximab vedotin versus physicians' choice chemotherapy in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma following autologous stem cell transplantation in the United Kingdom and Germany. Leuk Lymphoma. 2018;59(6): 1413-1419.
14. Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP, Batsis I et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. The Hellenic experience. Hematol Oncol. 2018;36(1):174-181.
15. Cheah CY, Chihara D, Horowitz S et al. Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. Ann Oncol. 2016; 27: 1317-1323.
16. Bartlett NL, Chen R, Fanale MA et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. J Hematol Oncol. 2014; 7:24.
17. Roemer, M.G.; Advani, R.H.; Ligon, A.H.; Natkunam, Y.; Redd, R.A.; Homer, H.; Connelly, C.F.; Sun, H.H.; Daadi, S.E.; Freeman, G.J.; et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. J Clin Oncol. 2016, 34, 2690-2697.
18. Armand P, Engert A, Younes A et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial. J Clin Oncol. 2018; 36: 1428-1439.
19. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2017; 35: 2125-2132.
20. Brahmer, Julie R. et al. "Society for immunotherapy of cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events." Journal for immunotherapy of cancer 9.6 (2021).
21. Johnson Douglas B, Sunandana Chandra and Jeffrey A. Sosman. "Immune checkpoint inhibitor toxicity in 2018." Jama 320.16 (2018): 1702-1703.
22. Hryniewicki Adam T et al. "Management of immune checkpoint inhibitor toxicities: a review and clinical guideline for emergency physicians." The Journal of emergency medicine. 55.4 (2018): 489-502.
23. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, Fogliatto LM, Goncalves PL; KEYNOTE-204 investigators. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2021 Apr;22(4):512-524. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00005-X. Epub 2021 Mar 12. Erratum in: Lancet Oncol. 2021 May;22(5):e184..
24. Merryman RW, Castagna L, Giordano L, Ho VT, Corradini P, et al.C. Allogeneic transplantation after PD-1 blockade for classic Hodgkin lymphoma. Leukemia. 2021 Mar 3. doi: 10.1038/s41375-021-01193-6.
25. Arai S, Fanale M, deVos S et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. Leuk Lymphoma. 2013;54:2531-3.
26. Herbaux C, Merryman R, Devine S et al. Recommendations for managing PD-1 blockade in the context of allogeneic HCT in Hodgkin lymphoma: taming a necessary evil. Blood. 2018; 132: 9-16.
27. Moskowitz AJ, Schoder H, Yahalom J et al. PET-adapted sequential ¨ salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, singlecentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2015;16:284-292.
28. Hagenbeek A, Zijlstra JM, Plattel WJ, Morschauser F, Lugtenburg PJ, Brice P et al. Combining brentuximab vedotin with DHAP as salvage treatment in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC transplant BRaVE study. Blood. 2018;132(Suppl 1):abstract 2923.
29. Garcia-Sanz R, Sureda A, De La Cruz F, Canales M, Gonzalez AP, Pinana JL et al. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (long-term results of a trial by the Spanish GELTAMO group). Ann Oncol. 2019;30:612-2.
30. Lacasce AS, Bociek RG, Sawas A, Caimi P, Agura E, Matous J et al.

Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2018;132:40-8.

31. Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, Vose JM, Ramchandren R, Feldman TA et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2018;131:1183-94

32. Alison J. Moskowitz, Gunjan Shah, Heiko Schöder, Nivetha Ganesan, Esther Drill, Helen Hancock, Theresa Davey, Leslie Perez, Sunyoung Ryu, Phase II Trial of Pembrolizumab Plus Gemcitabine, Vinorelbine, and Liposomal Doxorubicin as Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. Journal of Clinical Oncology. https://doi.org/10.1200/JCO.21.01056. 25 jun 2021.

33. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Armand P, Bello CM, Benitez CM, Bierman PJ, Boughan KM, Dabaja B, Gordon LI, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Herrera AF, Hochberg EP, Huang J, Johnston PB, Kaminski MS, Kenkre VP, Khan N, Lynch RC, Maddocks K, McConathy J, McKinney M, Metzger M, Morgan D, Mulroney C, Rabinovitch R, Rosenspire KC, Seropian S, Tao R, Winter JN, Yahalom J, Burns JL, Ogba N. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020 Jun;18(6):755-781.

34. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stemcell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015;385:1853-62.

35. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. Blood. 2018;132: 2639-42.

36. Armand P, Chen YB, Redd RA et al. PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. Blood. 2018;132(Suppl 1):1650.

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

Albarracin, Flavio

Hospital Universitario, UnCuyo. Mendoza.

flavio.albarracin@hospital.uncu.edu.ar

FARMACOECONOMÍA: TECNOLOGÍAS DE ALTO COSTO EN ARGENTINA

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 472-477
Octubre 2021

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

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

En Argentina casi 1 de cada 10$ de nuestro Producto Bruto Interno (PBI) se gasta en salud, con alrededor de un 30% de ese presupuesto destinado a medicamentos.

Se hace cada vez más necesario acordar entre todos los sectores una política transparente que haga sustentable la innovación tecnológica con eficiencia y equidad. Asimismo, cómo mejorar el acceso y no sólo contener el gasto en salud debería ser el eje de cualquier política a implementar.

En la búsqueda de un acceso a la salud más equitativo debemos tener en cuenta toda una serie de condiciones a la hora de evaluar una nueva intervención o incorporación en salud. La falta de un ente regulador en nuestro país como una suerte de Agencia que funcione como una 4ª barrera 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[1].

La cuarta barrera, Evaluación Económica de Tecnología Sanitaria (EETS), 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.

Evaluaciones Económicas de Tecnologías Sanitarias

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 medírselos unidades monetarias como en el MCB o medirlos en unidades naturales como en el MCE y MCU.

Es importante destacar que la utilización de los diferentes métodos presentados no es indistinto, 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 MCU es un caso particular del método de Costo Efectividad y básicamente como cualquier EE intentaremos asi 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.

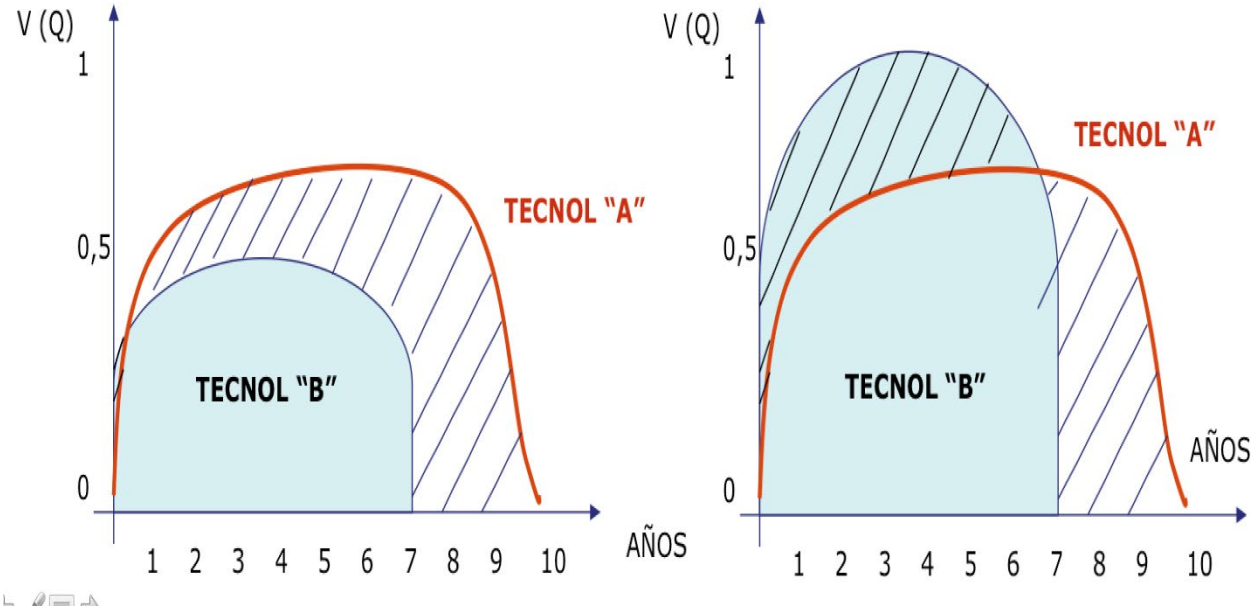
Como se mencionó, este método es un caso particular del MCE, si bien hay infinidad de unidades de medición de beneficios de las intervenciones sanitarias expresadas en efectividad; particularmente existe "Años de Vida Ganados". Por lo tanto, el MCU es superador ya que le agrega una dimensión fundamental 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 realizar una EETS? Podría decirse que cuanto mayor sean los recursos 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. La otra dimensión que es necesaria evaluar son

Figura 1.



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" el cual ayuda a determinar cuando 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.
Claramente las tecnologías objeto de EE son aquellas que se posicionan en los cuadranes I y III, en donde si bien pueden obtenerse mayores resultados o beneficos, 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.
Lo que sucede habitualmente hoy en cuanto a la evaluación de nuevas tecnologías es que ingresan la mayoría en el cuadrante I, con mejores resultados pero a mayores costos. De lo que se trata es, por ende, dilucidar el denominado "umbral de costo-efectividad", donde cada país, según disponga o no de Agencia, lo determina según los recursos con los que cuenten tomando como base: PBI, unidades por cápitas, porcentaje según presupuestos en salud, etc. (Figura 3)[2,3,4].

Prescripción Institucional Asistida (PIA)
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[5]. 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[6].

Figura 2.



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

Figura 3.



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 4).

El Modelo plantea la selección de medicamentos para ser utilizados en el ICO basándose en criterios documentados de eficacia, seguridad, calidad y eficiencia analizados por una Comisión Farmacoterapéutica (CFT). 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 vista 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 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.

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 5). Para casos especiales que no estén contempladas en las Guías se contempla realizar un pedido especial a la CFT para ser estudiada.

Figura 4.

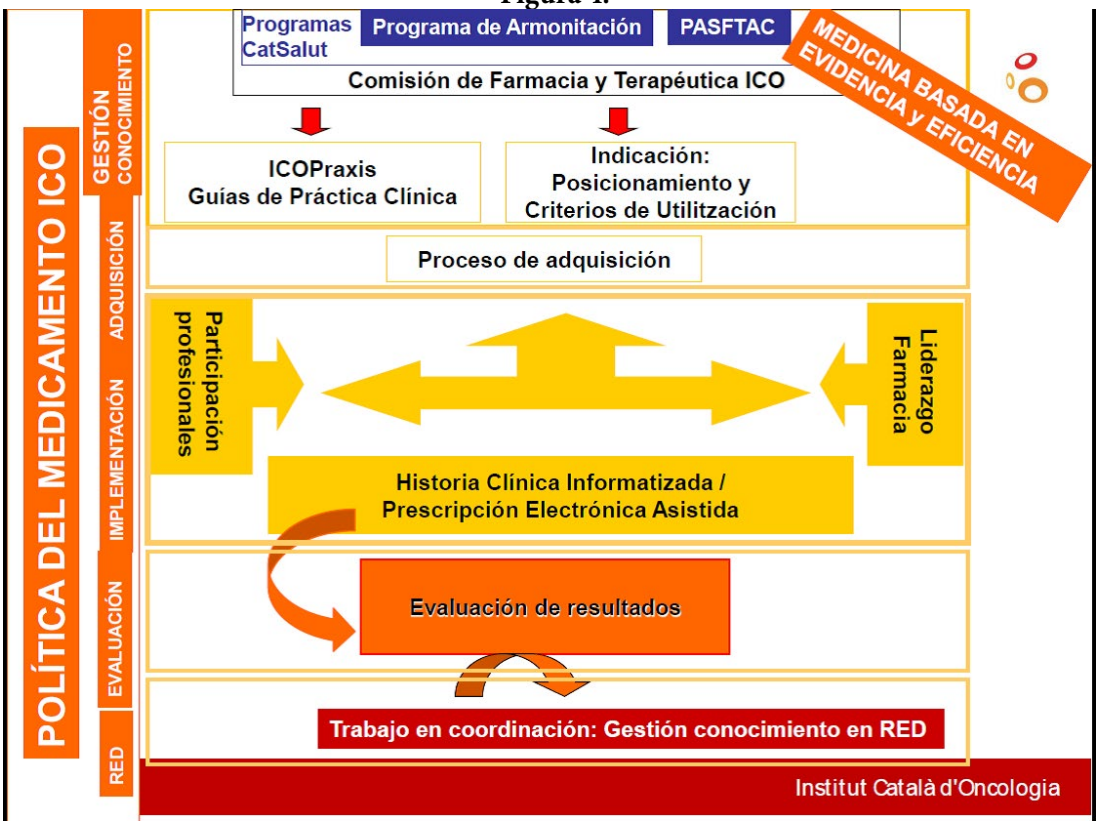
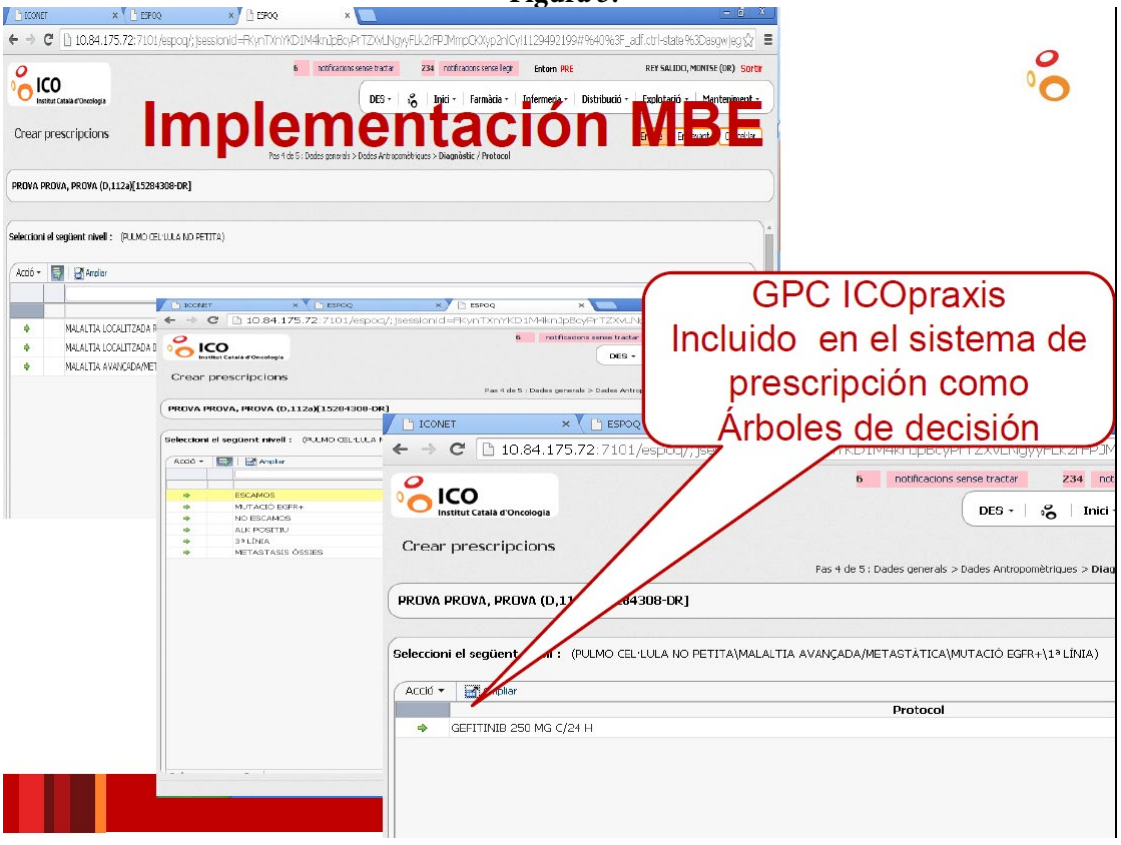


Figura 5.



Comentarios finales

Un Modelo PIA implica un proceso continuo de gestión asistencial con la evaluación 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 puesto 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. Esta modalidad habitual de incorporación de la innovación justamente plantea el análisis de los resultados de evidencia en el mundo real *(real world evidence)* de los nuevos medicamentos y tecnologías[7].

Conflictos de interés: El autor declara haber recibido honorarios por parte de Pfizer, Abbvie, Amgen y Sanofi por concepto de conferencias, actividades educativas, consultorías y/o asesorías en las que ha participado.

Bibliografía

1. Albarracin F. Acceso a nuevas drogas oncológicas. Financiamiento del sistema de salud para una innovación sustentable. Hematología. Vol 22 Nº 2: 169-178, 2018.
2. Drummond et al. Health economics: an introduction for clinicians. Ann Intern Med. 1987; 107 (1): 88-92.
3. https://www.contemporaryobgyn.net/headlines/womenshealth-BreastCancer-20031208-5asp
4. Mahadevia PJ et al. Lung cancer screening with helical computed tomography in older adult smokers: a decision and cost-effectiveness analysis. JAMA 2003. Jan 15; 289(3): 313-22.
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

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.

Modelos de acceso y financiación a tecnologías médicas de alto costo

Access and financial models to high cost health technologies

Solimano, Jorge

CEMIC

solimano.jorge8@gmail.com

FARMACOECONOMÍA: TECNOLOGÍAS DE ALTO COSTO EN ARGENTINA

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 478-481
Octubre 2021

Palabras claves: tecnologías de alto costo, modelos de acceso y financiación, estrategias de precio.

Keywords: high cost technologies, access and financial models, pricing strategies.

Introducción

El desarrollo de tecnologías sanitarias y medicamentos de síntesis compleja forman parte fundamental de la modernización de los sistemas de salud. Un dilema a resolver es cómo asegurar el acceso de dichos desarrollos a la población de un modo racional, sustentable y en equidad.

El gasto en medicamentos se duplicó en la última década, y la perspectiva es una espiral de costos que supere con amplitud los recursos disponibles, forzando a asignar recursos esenciales de los presupuestos de otras áreas a la salud. Una tendencia mundial es el aumento del PBI destinado a salud, a excepción de los países de la Comunidad Europea, que tomaron medidas drásticas de control de gastos en medicamentos (redujo un 1% el presupuesto en salud estando cercano al 8% del PBI). En el otro extremo está Estados Unidos, con un gasto del 17% del PBI. Nuestro país, con un sistema de cobertura universal, está dentro del 9% del PBI con problemas sistémicos por fragmentación y falta de sustentabilidad.

El gasto mundial anual total en drogas prepandemia fue de 1,3 trillones de dólares, con una tasa de incremento anual del 3 al 6% en los últimos años. De la fuente de la industria de la salud, sobre más de 7500 moléculas en desarrollo en áreas de diagnóstico, tratamiento y genómica, 4621 son en oncología, 1778 en neurología, 1603 en infectología, 1157 en inmunología y enfermedades cardiometabólicas, entre otras (algunas son de áreas comunes).

Los modelos de desarrollos de drogas:

1) dirigidos a una diana definida o patógeno,
2) dirigidos a diana inmunológica,
3) modificadores de enfermedades crónicas, metabólicas o neurodegenerativas,
4) terapias génicas y terapias celulares quiméricas (más de 200 ensayos en fase avanzada).

El gasto global en tratamientos oncológicos en 2019 fue de 150 billones de dólares. Todos los tratamientos con drogas de alto costo involucran un 15% del gasto total de salud. Cualquier estrategia en formación de precios y modos de financiación conlleva ahorro de costos directos en salud. En países sin cobertura universal el costo de los medicamentos agrega desafíos financieros extra sobre la población, donde acuden a endeudamientos mayores por enfermedades catastróficas.

Causas del alto precio/costo en drogas

La principal razón del alto costo en drogas es el sostener el desarrollo en innovación. El proceso de desarrollo de drogas es caro y lento. Se calcula en

promedio 12 años el lapso entre la fase preclínica y la aprobación final para salida al mercado. El costo estimado para desarrollar una droga nueva es de 3000 millones de dólares, teniendo en cuenta el alto índice de fracasos. Solamente un 15 al 20% de las drogas testeadas son exitosas. Una estrategia para asegurar mayores aprobaciones es trabajar con subtipos de patologías, asimilar a enfermedades huérfanas y lograr aprobación acelerada.

Los costos para el desarrollo de una droga son inversamente proporcionales al beneficio de la nueva droga: cuanto menor el beneficio más grande es el número de pacientes a tratar y más ramas del estudio a realizar para asegurar la seguridad y eficacia pedidas por las agencias regulatorias.

Todos los nuevos desarrollos de drogas de innovación deben demostrar principalmente mejoría en sobrevida global respecto al estándar, deben incluir además formas de evaluación económica que aclare costo efectividad y agregado de valor.

Una estrategia útil desde hace tiempo es el uso de drogas genéricas y biosimilares en medicamentos de eficacia demostrada, previa autorización por agencias regulatorias demostrando bioequivalencia y controles de calidad, además de trabajos en vida real que confirmen resultados. Con la escalada de precios y costos en salud esta estrategia fue ampliamente superada. Los costos de tratamiento superan en mucho los fondos para financiarlos, debiendo instalarse controles estrictos de gastos, pruebas de impacto presupuestario y agencias reguladoras de acceso a nuevas tecnologías. Por otro lado hubo que proponer fondos de cobertura para enfermedades catastróficas, usando como modelo seguros nacionales de cobertura.

Formas de evaluación económica. Modelos de análisis.

1) Minimización de costos: el resultado es evaluar en unidades naturales, asumiendo evoluciones idénticas, se comparan costos.

2) Costo efectividad: se evalúa el costo por unidad de efecto, un resultado único efecto común, cuánto cuesta una mejoría de un objetivo definido.

3) Costo utilidad: medición amplia de beneficios, utilidad medida (calidad).

4) Costo beneficio: unidad monetaria, convertido en capital y preferencias.

Toda decisión de definir precio es política y pone en juego una estrategia del mercado farmacéutico, reglas de aprobación estatales, estrategias de cobertura y plan de financiamiento.

Principios de uso de modos de pago

1) Acceso: facilitar acceso amplio a todos los pacientes con indicación de tratamiento asegurando sustentabilidad e inclusión.

2) Valor: modelo de precio y acceso en función al agregado de valor por datos médicos métodológicamente robustos.

3) Colaboración: trabajo conjunto financiador y laboratorios para asegurar financiamiento sustentable de la innovación.

4) Acceso a datos: acuerdos basados en resultados con datos seguros y modos de cotejo inviolables.

5) Infraestructura: soporte legal y acuerdos con datos claros para asegurar contratos y convenios.

Los componentes que debe tener una política de precios y modos de pago y financiamiento son principalmente:

1) manejo de la incertidumbre clínica del financiador (lo que está publicado en el trabajo en población seleccionada y con beneficios específicos, trasladado a la población general).

2) impacto en los recursos y sustentabilidad del sistema (cada innovación a cubrir involucra dejar de lado otros tratamientos y debe asegurar que los recursos se usen en la indicación precisa con acceso equitativo).

3) incentivos a la innovación, riesgo del desarrollador de tecnologías (cómo lograr que la industria apueste a nuevos desarrollos y no a reformulación de drogas ya aprobadas o ampliando a otras indicaciones. Cómo lograr un recupero de la inversión estable en el tiempo y no máxima de inicio. Evitar la obsolescencia programada de la droga.

Un aspecto mayor a aclarar sobre la discusión de valor y precio de un producto de innovación es contestar primero cómo lidiar con el valor y no pagar el poco valor agregado, pero no olvidar el segundo punto clave que es pagar alto precio en el momento en que va a ser utilizado por primera vez en la población a tratar. Cómo se define un precio de salida, quién plantea la estrategia de referencia y por qué el precio del anterior producto de estándar fija el nuevo a innovar. Qué criterio se usa para fijar precio. Si están muy cerca los costos del precio o si existe un margen amplio. Definir el precio que el sistema puede pagar, con criterio de comercio justo. Todas estas cuestiones son centrales a la hora de definir un precio.

Desafíos y oportunidades

1) Tratamientos de indicación en una sola oportunidad (precios entre 0,5 y 2,5 millones de dólares): terapias génicas y células modificadas químicamente. Evaluar el costo de reemplazar tratamientos estándares crónicos y ahorro de comorbidades futuras. Se deben pedir respuestas superiores al 50% y estrategia de pago por resultados.

2) Falta de datos de magnitud y duración de respuesta clínica. Trasladar respuesta al tratamiento a datos de vida real. Estrategia de crédito por datos.

3) Valor diferencial de la droga para cada patología. Definir precio diferente para cada indicación.

4) Impacto presupuestario y capacidad de pago según sistema de salud. Formación de consorcios regionales, monopolios de la compra.

Nuevos modelos de pago a implementarse

1) Modelo basado en indicación y combinaciones de droga. Esquema útil para fármacos con múltiples indicaciones, plantear estrategia de pago por agregado de valor, diferente precio por diferente indicación. Ofrecer precio por combinación de drogas, pagar efecto combinatorio y no por adición de precios individuales.

2) Modelo de pago por resultado. Con el aporte de datos de vida real y acceso confidencial a datos este esquema tiene mucha utilidad cuando hay incertidumbre respecto a los beneficios, o las diferencias de resultados son menores y requieren mayor cantidad

Figura 1. Ensayos más prolongados pueden lograr demostrar el valor real de los productos

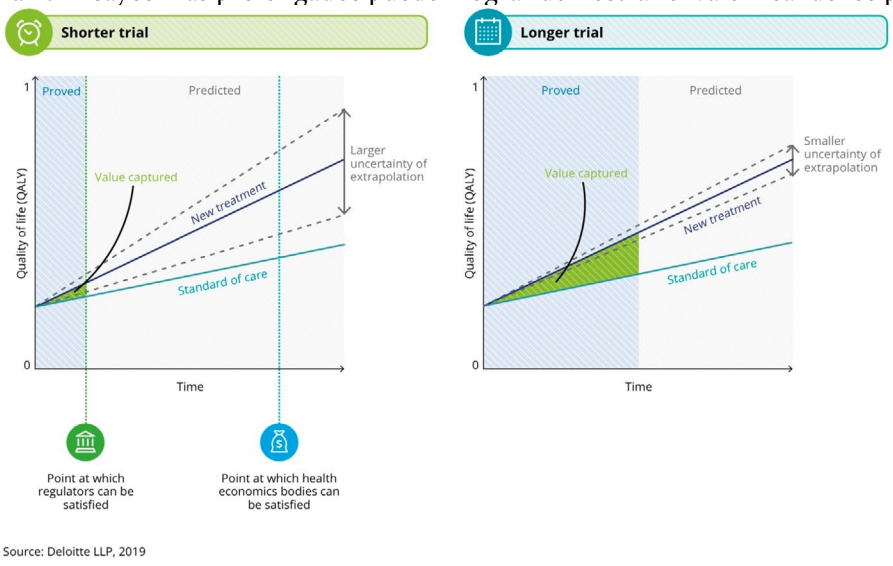
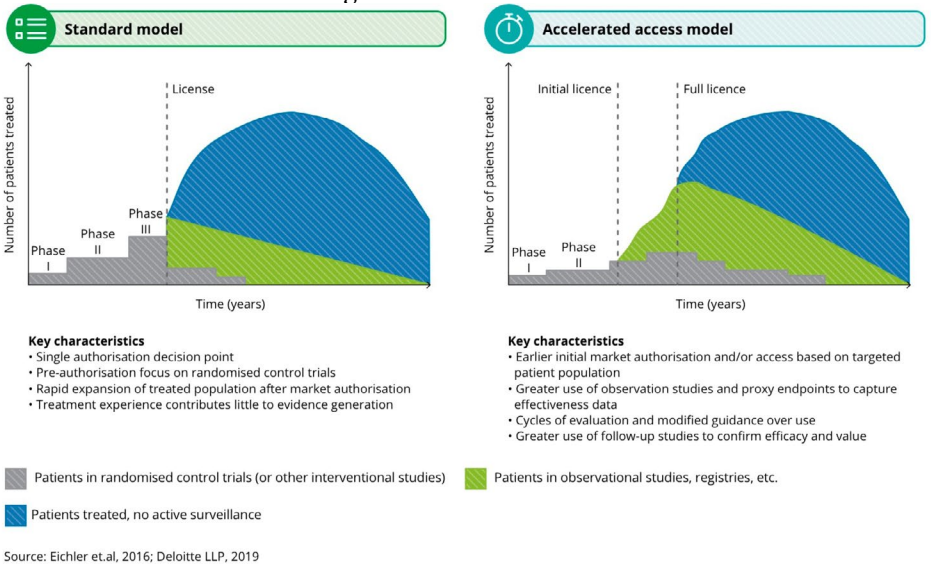
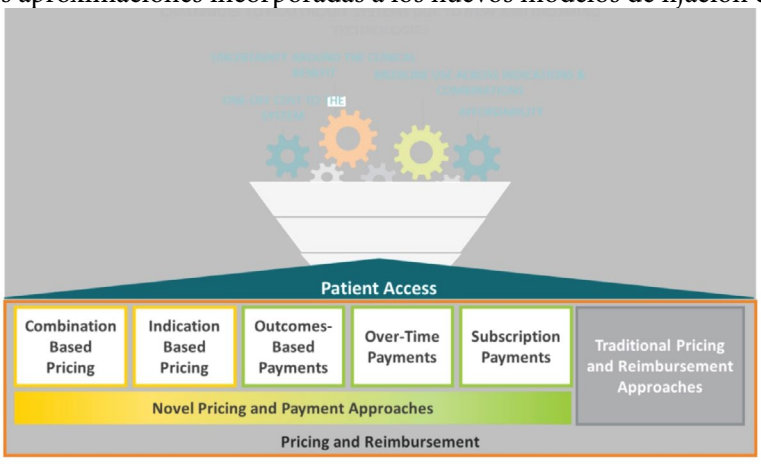


Figura 2. Características claves de los modelos de acceso estándar y acelerado para la aprobación reguladora de fármacos



de población a estudiar.
3) Modelo de pago en el tiempo. Pagos por un período prefijado para cada paciente, aplanando de esta manera el costo de inicio de tratamiento, diluyendo la rentabilidad en tiempos mayores, evitando el concepto de obsolescencia programada de un fármaco.
4) Modelo de pago por suscripción. Se separa el número de pacientes tratados del precio individual, anticipa así el impacto presupuestario y asegura sustentabilidad de recursos del sistema.
Como se expuso someramente, el problema es mayúsculo, debiendo coordinarse políticas público-privadas para control de gastos catastróficos y asegurar estímulo y acceso a la innovación. Los modelos de acceso universal y las coberturas completas son amenazados por la escalada de precios en salud. Los modelos de estado de bienestar con asistencia en educación y salud garantizados cada vez más se plantean como situación horizonte ideal más que como realidades tangibles.
Para terminar una frase de Michael Hopf, escritor americano en su libro "Los hombres y los tiempos": "Tiempos difíciles crean hombres fuertes, los hombres fuertes crean tiempos fáciles, los tiempos fáciles crean hombres débiles y los hombres débiles crean tiempos difíciles".

Figura 3. Diferentes aproximaciones incorporadas a los nuevos modelos de fijación de precio y de pago



Note: The definition of novel pricing and payment approaches excludes simple discounts, rebates, price-volume agreements or caps to manage affordability. Pricing approaches relate the price to the value of the product to patients. Payment approaches condition payment on the value of the medicine in terms of observable outcomes, or overall de-link the payment from when the treatment is delivered.

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

Bibliografía

1. S Barber, L Lonozoni and P Dig. Price, setting and price regulation in health care. Summary Report WHO 2019; Num 1: 1-30. Ginebra.
2. D Anteli, S Edwards. Ensuring access to medicines: how to stimulates innovations to meet patients needs?. European observatory on health systems and policies 2018; 29. Bruselas.
3. G Favato. Health care decision making. Universidad de Ragusa, program in health económics 2008. Ragusa, Italia.
4. Expert Panel. Innovative payment models for high cost innovative medicines. European comission 2018; 1: 1-35. Bruselas.
5. WHO. Promoting access to medical technology and innovations. World Health Organization, position paper 2012:1- 115. Ginebra.
6. Health Canadá. Pathways to sustainable access to innovative medicines for Canadians. Canadian Health April 2018; Public policy forum: 1-22. Quebec.
7. K Taylor. Patient access to innovative medicines in Europe. Deloitte centre for health solutions. January 2019; Executive summary: 1-44. Londres.
8. L Ewbank and col. The rising cost of medicines to NHS. What´s story? The King´s found April 2019; 1: 1-56. Londres.
9. J Kleinke. Breaking the bank. Three financing models for addressing the drug innovation cost crisis. AHDB May 2015; 8: 55-62.
10. V Rajkumar. The high cost of prescription drugs: causes and solutions. BJC 2020; ed 71 num10: 1-3.
11. EFPIA. Novel pricing and payment models: new solutions to improve patient access. European federation of pharmaceutical industries July 2020: 1-120. Bruselas.
12. K Claxton. Making decisions in health care. Centre for health economic. York University 2019; NICE Commitee 07: 1-35. York.
13. F Tobar. Respuestas a las enfermedades catastróficas. Fundación CIPPEC 2014: 1-250. Buenos Aires.

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.

I Congreso Argentino de Hematología Pediátrica



Tratamiento de hemofilia con inhibidor

Treatment of haemophilia with inhibitor

Cocca, Andrea Gisela

Fundación de la Hemofilia. CABA

andrea.g.cocca@gmail.com

ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 484-490
Octubre 2021

Palabras claves: inhibidor, tratamiento, hemofilia.

Keywords: inhibitor, treatment, haemophilia.

Introduction

La hemofilia es una patología que se caracteriza por la deficiencia del FVIII o FIX de la coagulación, de herencia ligada al cromosoma X. Su tratamiento ha avanzado marcadamente en las últimas décadas y se ha centrado en el reemplazo del factor de coagulación deficitario, si bien el primer enfoque terapéutico se produce en 1964 con el uso de crioprecipitados de plasma fresco congelado.

Fue en 1970 que se utilizan, por primera vez, los concentrados de FVIII o FIX derivados del plasma, pero, como consecuencia de ello, hacia 1980 una gran proporción de pacientes tratados con factores de coagulación derivados plasmáticos desarrollaron infecciones virales como hepatitis y HIV/SIDA.

Gracias al progreso de la medicina molecular, en la década del 90 se obtuvo una gran mejoría en la metodología de testeos virales, y la producción de factores de coagulación recombinantes permitió eliminar virtualmente el riesgo de transmisión de infecciones virales[1,2].

Con la significativa mejoría en la seguridad y en la efectividad a partir de los factores de coagulación recombinantes, la atención se desvió desde la investigación de innovaciones adicionales hacia el manejo de la principal complicación del tratamiento: el desarrollo de aloanticuerpos neutralizantes (tipo IgG policlonal) contra la actividad del FVIII o FIX en al menos el 30% de los pacientes con hemofilia A severa, el 5-10 % de pacientes con hemofilia A leve-moderada y en menos del 5% en pacientes con hemofilia B. Estos anticuerpos son denominados inhibidores[3].

El diagnóstico de inhibidor ocurre más frecuentemente dentro de los primeros 20 días de exposición al FVIII o FIX, descendiendo su incidencia entre los 50 y 150 días de exposición. La presencia de un inhibidor persistente, en 2/3 de los pacientes, se asocia con morbilidad significativa, la cual conlleva una tasa alta de complicaciones hemorrágicas y artropatía crónica incapacitante. Estos pacientes presentan internaciones frecuentes con ausentismo escolar o laboral, hemorragias complejas y requieren regímenes de tratamiento intensivos que determinan una menor calidad de vida en comparación con pacientes con hemofilia sin inhibidor[3,4].

La fisiopatología para el desarrollo de inhibidor es compleja y multicausal y depende de la interacción de factores genéticos no modificables y factores ambientales, como la edad de inicio de tratamiento y el régimen terapéutico intensivo. Adicionalmente, en pacientes no previamente tratados, se ha descripto un potencial riesgo de desarrollo de inhibidor según el tipo de concentrado utilizado, aunque aún hoy es motivo de controversia. El impacto de todos estos factores de riesgo es variable y la contribución individual relativa en el desarrollo de inhibidor es desconocida[3-6].

Universalmente se considera positivo un título de inhibidor ≥0,6 UB/ml en dos determinaciones, denominándose inhibidor de alto título cuando éste es >5 UB/ml. Asimismo, y de acuerdo con la respuesta que presente el paciente al ser expuesto a nueva dosis de FVIII o FIX luego de la detección de inhibidor, se puede definir al inhibidor como de baja o de alta respuesta[3]. El inhibidor de alta respuesta requiere, para el tratamiento de eventos hemorrágicos, el uso de agentes *bypaseantes* (BPA) como el factor VII activado recombinante (rFVIIa) o el concentrado del complejo protrombínico activado (aPCC) que facilitan la generación de trombina en ausencia de factor tisular; pero la respuesta a estos tratamientos es impredecible.

El estudio FENOC comparó la eficacia de ambos BPA para el tratamiento de sangrados obteniéndose resultados similares en ambos. Con ninguno de ellos se pudo predecir, sin embargo, la respuesta alcanzada en pacientes con sangrados, y no fue posible estimar a cuál BPA responderá mejor cada paciente[7].

Inmunotolerancia

El concepto de inmunotolerancia (ITI) en hemofilia fue introducido en 1977 por Brackmann y Gormsen, y constituye actualmente el objetivo de tratamiento de pacientes con un título de inhibidor de alta respuesta, logrando erradicar el inhibidor en el 60% a 80% de los casos con hemofilia A severa[3]. Este tratamiento requiere la administración diaria o muy frecuente y por largo tiempo de FVIII o FIX de vida media estándar o prolongada (según sea el tipo de hemofilia). Conlleva, por lo tanto, un requerimiento de accesos venosos fáciles y un costo y compromiso considerable con el tratamiento[8].

Actualmente existe un fuerte consenso, entre los centros tratantes de hemofilia, respecto a que la ITI debería ser considerada en todo paciente con hemofilia A severa con inhibidor para permitir recuperar la respuesta normal a FVIII mientras que la respuesta a BPA resulta más impredecible y costosa a largo plazo[9,10].

Un régimen de ITI debería tener una duración de entre 9 y 33 meses[11]. Una revisión de Athale et al. sobre pacientes con hemofilia e inhibidor concluyó que el régimen de ITI debería ser individualizado para cada paciente[12]. Los mejores candidatos para realizar un régimen de ITI serían niños con diagnóstico reciente de inhibidor, así como pacientes adultos con presencia de inhibidor de larga data, basándose para su indicación en la frecuencia de eventos hemorrágicos y en las necesidades clínicas individuales.

Para el caso de pacientes con hemofilia B con inhibidor, la ITI en general es menos frecuentemente indicada debido a que se obtiene una menor tasa de éxito (≤ 30%) que la alcanzada con hemofilia A. Asimismo se ha asociado con una posible aparición de reacciones anafilácticas y el desarrollo de síndrome nefrótico[3,13,14].

La UKHCDO ha definido en sus guías criterios precisos para respuesta a la ITI[15], considerando una respuesta exitosa el título de inhibidor <0,6 UB/ml y recuperación de FVIII >66% con una vida media mayor a 6 horas. Por otro lado, luego de 33 meses de tratamiento la presencia de un título de inhibidor > 5 UB/ml o el descenso del título a <20% de su valor basal es considerado como respuesta fallida. Algunos pacientes sólo alcanzan una respuesta parcial a la ITI, definida como título de inhibidor persistente <5 UB/ml, sin respuesta anamnésica (Tabla 1). Esta situación permite el tratamiento con FVIII ante la presencia de algún evento hemorrágico. Para pacientes con hemofilia B no existen criterios de respuesta tan bien definidos[3,15].

El régimen de inmunotolerancia puede ser a bajas dosis (25-50 UI/kg/ trisemanal), a dosis intermedias (100 UI/kg/día) o a altas dosis (200-300 UI/kg/día). En general se recomienda, para pacientes con pobre pronóstico de respuesta a ITI o con alta tasa de sangrados, un régimen de altas dosis, mientras que los regímenes menos intensivos podrían ser la opción terapéutica para pacientes con mejor pronóstico de respuesta a ITI[16]. Durante el tratamiento de ITI puede ser necesario realizar ajuste de dosis o el *switch* del producto utilizado, como por ejemplo el

Tabla 1. Respuesta a ITI[17]

Respuesta exitosa	Respuesta parcial	Sin respuesta
Título inhibidor <0,6 UB/ml por más de 2 meses. Recuperación de FVIII ≥ 66%. Vida media de FVIII ≥ 6 hs luego de washout de 72 h, sin respuesta anamnésica	Título de inhibidor ≤5 UB/ml. Recuperación FVIII<66%. Vida media de FVIII<6 h luego de washout de 72 hs y sin aumento del título de inhibidor>5 UB/ml luego de 6 meses de tratamiento a demanda o 12 meses de una profilaxis	Sin respuesta exitosa o parcial luego de 33 meses. Sin reducción de ≥20% cada control semestral iniciando luego de 3 meses de inicio de ITI

uso de FVIII con factor de von Willebrand para mejorar la respuesta, en caso de encontrarse el paciente realizando la ITI con FVIII recombinante. También es una opción a considerar el uso de rituximab u otro inmunomodulador. La ausencia de respuesta luego de 6 meses de modificado el esquema de tratamiento define a un paciente como refractario. La tasa de declinación del título de inhibidor en estadíos tempranos de ITI es predictor de respuesta exitosa, en contraste con la ausencia o con el poco descenso del título de inhibidor, que indicarían una probable falla al tratamiento[18,19, 20].

Los factores relacionados al tratamiento que pueden influenciar la respuesta a la ITI son: el título de inhibidor al inicio de ITI, el tiempo entre el diagnóstico de inhibidor y el inicio del tratamiento, la interrupción del tratamiento, el pico histórico de título y el pico de título de inhibidor intra-ITI. En general títulos de inhibidor altos, predicen baja probabilidad de respuesta al tratamiento. Un título de inhibidor <10 UB/ml podría predecir una respuesta exitosa (Tabla 2)[3,5,21-23]. Actualmente es cuestionable la indicación de postergar el inicio de la ITI hasta que ocurra un descenso del título de inhibidor, ya que una ITI iniciada inmediatamente al diagnóstico de inhibidor permitiría evitar la posibilidad de sangrados que ocurrirían en un paciente sin tratamiento alguno[14,24]. Un reciente estudio de Nakar et al. evidenció que el inicio inmediato de la ITI aumentaría la posibilidad de alcanzar una respuesta exitosa[25].

Tabla 2. Factores predictores de respuesta a ITI[3]

Predictor relacionado al tratamiento	
Título de inhibidor al inicio ITI	<10 UB/ml
Tiempo del diagnóstico hasta ITI	≤ 5 años
Pico histórico de inhibidor	<200 UB/ml
Pico de título inhibidor intra- ITI	<100 o 250 UB/ml
Tipo de concentrado	Preferible mismo concentrado antes de ITI. Productos con VW modulan la inmunogenicidad
Régimen de ITI	Altas respuesta más rápida vs. bajas dosis. Ambas igual efectividad ITI ininterrumpida
Predictores relacionados al paciente	
Edad de inicio ITI	Alguna evidencia de ITI a menor edad mejor resultado. Concepto cuestionado
Etnia	Menor tasa respuesta en afroamericanos. Resultados cuestionables en la evidencia
Genotipo FVIII	Mejor respuesta mutaciones con sentido equivocado, pequeñas deleciones o inserciones.

Entre los factores relacionados con el paciente, la edad de inicio de ITI, la etnia y el genotipo de FVIII han sido investigados como potenciales predictores de respuesta a ITI. El impacto de la edad y la etnia es poco claro, pero investigaciones con respecto al genotipo hallaron una mejor respuesta en pacientes con mutaciones con sentido equivocado, y pequeñas deleciones o inserciones (Tabla 2)[13,21].

A diferencia de la hemofilia A severa, en la hemofilia A leve, el inhibidor es un autoanticuerpo, condición que podría explicar su distinto comportamiento y la efectividad de respuesta al tratamiento inmunosupresor. En el estudio INSIGHT, sobre 101 pacientes con hemofilia A leve con inhibidor, éste desapareció espontáneamente en el 72% de los casos y aquellos pacientes que requirieron tratamiento obtuvieron una respuesta del 75%[26-29]. En algunos pacientes con sangrados frecuentes puede considerarse un régimen de ITI[3]. Siguiendo a una ITI exitosa puede ser posible iniciar un tratamiento de profilaxis con FVIII.

Tratamiento de eventos hemorrágicos

En la práctica clínica existen otras opciones farmacológicas para los pacientes con hemofilia con inhibidor (Tabla 3).

Los eventos hemorrágicos en pacientes con hemofilia e inhibidor deben ser tratados con BPA, dependiendo del sitio y severidad del sangrado, del título de inhibidor, del tipo de respuesta del inhibidor, de la historia de respuesta del paciente al BPA y de la disponibilidad de los agentes terapéuticos. Así, en pacientes con inhibidor de alto título y respuesta, la primera opción son los BPA (rFVIIa 90 mcg/kg/dosis cada 2-3 h o 270 mcg/k/día y aPCC 100 U/kg/ cada 8-12 h). En pacientes con bajo título de inhibidor (<5 UB/ml) y alta respuesta que presenten un sangrado grave, puede considerarse un tratamiento con altas dosis de FVIII, monitoreando regularmente el FVIII deseado y sin dejar de considerar que luego del 5º día de tratamiento es posible que el título de inhibidor comience a aumentar. En ese momento el tratamiento debe continuarse con BPA.

En pacientes con hemofilia B y reacciones alérgicas se recomienda usar rFVIIa para eventos hemorrágicos. En caso de hemofilia A leve, una opción de tratamiento es la desmopresina[3].

Profilaxis con BPA en pacientes con inhibidor

La profilaxis con BPA, en pacientes con inhibidor, ha demostrado reducir eventos hemorrágicos, prevenir o retrasar el desarrollo de artropatía y la progresión de enfermedad articular subyacente, a pesar de la baja eficacia demostrada en comparación con la profilaxis con FVIII en pacientes sin inhibidor. Existen pocas guías sobre la indicación de profilaxis con BPA y las disponibles fueron publicadas previamente a la existencia de emicizumab. Las guías españolas y de UKHCDO recomiendan rFVIIa como de elección para la profilaxis[30,31]. Resultados observacionales del estudio PRO-PACT demostraron un 46% de descenso de tasa anual de sangrados, justificando así la indicación de rFVIIa para profilaxis. Las guías actuales de tratamiento proponen la administración de la profilaxis con BPA en pacientes con inhibidor que presenten alta frecuencia de eventos hemorrágicos, incluyendo aquéllos que se encuentran bajo un régimen de ITI[32,33].

Ambos BPA se asocian con riesgo potencial de complicaciones trombóticas, incluyendo tromboembolismo, CID e infarto de miocardio. Estos eventos ocurren raramente en pacientes con hemofilia, aunque podría existir algún riesgo en aquellos pacientes con comorbilidades preexistentes. La profilaxis con BPA (dosis rFVIIa: 90 mcg/kg trisemanal y dosis aPCC: 85 UI/kg trisemanal) puede ser considerada antes o durante la ITI o también en aquellos pacientes en quienes la ITI resultara fallida. Dos estudios prospectivos sobre profilaxis/tratamiento a demanda con aPCC (Pro-FEIBA y PROOF) demostraron un 60-72% de reducción de eventos hemorrágicos en pacientes con profilaxis, en comparación con el uso a demanda de aPCC. Un único estudio prospectivo evaluó eficacia de rFVIIa evidenciando una reducción de 60% de sangrados en pacientes en profilaxis comparados con el tratamiento a demanda[34,35,36].

Nuevos tratamientos en pacientes con inhibidor

El desarrollo de nuevos tratamientos con diferentes proteínas diana de la coagulación, que intentan restaurar la generación de trombina en pacientes con hemofilia, ha sido el foco de la investigación en la última década. Estos tratamientos actúan imitando la actividad coagulante del FVIII o incrementando la formación de trombina al inhibir anticoagulantes naturales (antitrombina, inhibidor del factor tisular y proteína C activada).

Estas nuevas moléculas se caracterizan generalmente por una vida media prolongada (que permite una frecuencia de dosis más espaciada), por la adminis-

tración subcutánea, por no desarrollar inmunogenicidad contra el FVIII o FIX y por la capacidad de mejorar la generación de trombina independientemente del déficit de factor o de la presencia de inhibidor[37].

El emicizumab es un anticuerpo monoclonal específico que mimetiza la actividad procoagulante del FVIIIa. Por su unión simultánea al FX y FIXa logra incrementar la generación de trombina. Un esquema de dosis subcutánea consistente en 4 dosis semanales de 3 mg/kg/día (dosis de carga) seguidas de dosis semanales de 1.5 mg/kg/día, es indicado en todos los pacientes. Esquemas alternativos con dosis de 3 mg/kg bisemanales o 6 mg/kg mensuales, luego del primer mes de carga, son también opciones posibles. La vida media de eliminación es de 24 a 30 días, pero la desaparición completa de su efecto sucede teóricamente a los 150 días[37-39]. Bajo el tratamiento con emicizumab el aPTT es normalizado, por lo que su estudio no refleja la habilidad hemostática real del paciente. El control de título de inhibidor en estos pacientes requiere métodos cromogénicos con reactivos bovinos[40].

Los datos acerca de la eficacia del emicizumab derivan de una serie de investigaciones fase III (HAVEN 1, HAVEN 2 y HAVEN 4) con pacientes con hemofilia A con inhibidor[41], describiendo una tasa anual de sangrados entre 0.2 y 2.9, y una frecuencia de cero sangrados entre 63% y 90%[37]. No se dispone de evidencia acerca del uso en pacientes menores de 1 año de edad[3].

En pacientes con hemofilia A no candidatos a ITI o con fracaso a la misma que presenten sangrados frecuentes o hemorragias mayores, se recomienda la profilaxis con emicizumab sobre la profilaxis con BPA. Además la profilaxis con emicizumab puede indicarse para posponer el inicio de ITI en pacientes con accesos venosos no adecuados[3].

Una encuesta acerca de la experiencia en el tratamiento con emicizumab realizada en 43 pacientes de centros de atención de hemofilia, en 21 países de Europa, evidenció un acceso marcado al tratamiento, la preferencia de los pacientes por su modo y frecuencia de administración, la ausencia de eventos adversos y una tasa anual de cero sangrados de 73% en pacientes con inhibidor. Destacó además que, ante la necesidad de cirugía durante la profilaxis con emicizumab, en el 93% de cirugías mayores fue necesario el tratamiento con rFVIIa con poco número de dosis e incluso un 6.7% de la mismas pudieron ser manejadas solamente con emicizumab[42].

Se plantean algunos interrogantes, aún sin respuesta, respecto al uso de emicizumab en pacientes con inhibidor y/o bajo ITI, tales como si es aconsejable realizar la profilaxis con emicizumab hasta el inicio de

Tabla 3. Agentes terapéuticos utilizados actualmente en hemofilia con inhibidor.

	emicizumab	**aPCC**	**rFVIIa**
Mecanismo acción	Mimetiza FVIII	Incrementa complejo protrombinasa	Activa vía extrínseca de coagulación
Dosis demanda	n/a	50-100 U/kg cada 8-12-hs	90-120 mcg/kg cada 2-3 hs, o única dosis 270 mcg/kg
Dosis profilaxis	1,5 mg/kg/sem o 3 mg/kg bisemanal o 6 mg/kg mensual	85 U/kg trisemanal	90 mcg/kg trisemanal
Dosis máxima	n/a	100 U/kg /dosis o 200 U/Kg día	270 -300 mcg/kg/día
EA	Trombosis si uso con aPCC dosis altas por más de 24 días	Trombosis	Trombosis
Monitoreo laboratorio	Método cromogénico con reactivo bovino	Sin estudios validados que evalúen hemostasia	Sin estudios validados que evalúen hemostasia
Modo administración	subcutánea	endovenoso	endovenoso

ITI, cuál es la dosis de ITI si hay tratamiento conjunto con emicizumab, si los criterios de evaluación de ITI con emicizumab son similares a los ya conocidos, cuándo suspender la ITI, si debe continuarse con profilaxis con emicizumab o con FVIII con ITI exitosa, y si existe el mismo beneficio con emicizumab sobre la salud articular como ocurre con profilaxis con FVIII. Por otro lado, existe experiencia limitada y ausencia de guías de tratamiento disponibles para el manejo de cirugías en pacientes con profilaxis con emicizumab.
En un análisis reciente sobre la seguridad de la coadministración de emicizumab y rFVIIa en 61 pacientes que requirieron tratamiento con rFVIIa por un total de 210 eventos hemorrágicos, se demostró que la coadministración de ambos productos resultó segura y el control de sangrados fue excelente, requiriendo una única dosis de rFVIIa en más del 60% de los casos[43].
El concizumab es un anticuerpo monoclonal contra el inhibidor del factor tisular (TFPI), en fase III de investigación, que incrementa la generación de trombina y que alcanzó una reducción de la tasa anual de sangrados del 78% en el estudio fase II. Otro anticuerpo monoclonal actualmente en fase III de investigación es el fitusirán. Éste interfiere con el ARN y disminuye las concentraciones plasmáticas de antitrombina[37,44,45].
Por el momento, el emicizumab es el único anticuerpo monoclonal autorizado para su uso en pacientes con hemofilia A. El resto de los tratamientos mencionados, si bien podrían utilizarse para profilaxis en pacientes tanto con hemofilia A como hemofilia B, aún se encuentran completando los estudios clínicos[37].

Conclusión

El desarrollo de inhibidor en un paciente con hemofilia representa una complicación importante en su tratamiento, ya que se asocia con alta morbilidad y pobre calidad de vida. Se debería considerar al menos un intento de ITI para el tratamiento de todos los pacientes con hemofilia A severa con inhibidor, ya que logra una respuesta exitosa en 60%-80% de los casos y amplía las opciones terapéuticas para la prevención o tratamiento de futuros sangrados. A pesar de que actualmente transitamos la era de la terapia no factor, como el emicizumab, la ITI debería ser la meta final en estos pacientes. El emicizumab resulta ser una opción útil para profilaxis en pacientes no candidatos a ITI o sin respuesta a la misma que tuvieran alta tasa de sangrados. Los nuevos tratamientos, actualmente en desarrollo, proponen mejorar los resultados para los pacientes con hemofilia e inhibidor persistente.

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

Bibliografía

1. Mannucci PM. Hemophilia therapy: the future has begun. Haematologica. 2020 Mar;105(3):545-553.
2. Garagiola I, Young G. The past and future or haemohilia: diagnosis, treatments, and its complications. Lancet. 2016; 388(10040):187-197.
3. Neme D, Elhelou L, Cocca A, Honnorat E, Campregher G, Moro D, Caferri H, Negri P, Sliba G, Golubisky G, Cedola A, Beligoy M, Corrales M, Sanchez E, Vides Ms, Garbiero S, Reichel P. Guía para el manejo de la hemofilia congénita. Fundación de la Hemofilia. 2021. 3ª ed: 18-26.
4. Wight J, Paisly S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. Haemophilia. 2003;9(4):418–435.
5. Astermark J. Inhibitor development: patient-determined risk factors. Haemophilia. 2009;16(102):66–70. doi:10.1111/j.1365-2516.2008.01923.x 5.
6. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A et al. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. Br J Haematol. 2005;130(3):422–427. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05605.
7. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. Blood. 2007; 109:546-551.
8. Rocino A, Cortesi PA, Scalone L et al. Immune tolerance induction in patients with haemophilia A and inhibitors: effectiveness and cost analysis in an European Cohort (The ITER Study). Haemophilia. 2016;22(1):96–102. doi:10.1111/hae.12780.
9. Santagostino et al. Acta Haematol. 2019; 141:151–155. DOI: 10.1159/00049545
10. Ljung R, Auerswald G, Benson G et al. Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. Eur J Haematol. 2019; 102:111–122.
11. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. Haemophilia. 2007;13(Suppl 1):1-22.
12. Athale AH, Marcucci M, Iorio A. Immune tolerance induction for treating inhibitors in people with congenital haemophilia A or B. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr;(4):CD010561.
13. DiMichele DM, Kroner BL. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. Thromb Haemost. 2002; 87:52-57.
14. Kempton CL, Meeks SL. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. Blood. 2014; 124:3365-3372.
15. Collins PW, Chalmers E, Hart DP et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: UK Haemophilia Centre Doctors Organization. Br J Haematol. 2013; 160:153-170.

16. Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, Peiró-Jordán R, Aledort LM, Santagostino E. Primary and rescue immune tolerance induction in children and adults: a multicentre international study with a VWF-containing plasma-derived FVIII concentrate. Haemophilia. 2014 Jan;20(1):83–91.

17. Benson G, Auerswald G, Elezović I et al. Immune tolerance induction in patients with severe hemophilia with inhibitors: expert panel views and recommendations for clinical practice. Eur J Haematol. 2012;88:371-379.

18. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. Haemophilia. 2007 Jul; 13(s1 Suppl 1):1–22. 18.

19. Valentino LA, Kempton CL, Kruse-Jarres R, Mathew P, Meeks SL, Reiss UM; International Immune Tolerance Induction Study Investigators. US Guidelines for immune tolerance induction in patients with haemophilia A and inhibitors. Haemophilia. 2015 Sep;21(5):559– 67.

20. Holstein K, Batorova A, Carvalho M, Fijnvandraat K, Holme P, Kavakli K et al.; European Haemophilia Therapy Strategy Board (EHTSB). Current view and outcome of ITI therapy - A change over time? Thromb Res. 2016 Dec; 148:38–44.

21. Mariani G, Kroner B. Immune tolerance in hemophilia with factor VIII inhibitors: predictors of success. Haematologica. 2001; 86:1186-1193.

22. Collins PW, Chalmers E, Hart DP et al. Diagnosis and treat- ment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: UK Haemophilia Centre Doctors Organization. Br J Haematol. 2013; 160:153-170. 32.

23. Barnes C, Brown SA, Curtin J, Dunkley S. When is enough..enough? Developing consensus of definition of failure of immune tolerance induction in patients with haemophilia and inhibitors. Haemophilia. 2014; 20:e275–e279.

24. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence based approaches. Br J Haematol. 2010 Sep; 150(5):515–28.

25. Nakar C, Manco-Johnson MJ, Lail A et al. Prompt immune tolerance induction at inhibitor diagnosis regardless of titre may in- crease overall success in haemophilia A complicated by inhibitors: experience of two U.S. centres. Haemophilia. 2015; 21:365-373

26. Kempton CL, Allen G, Hord J et al. Eradication of factor VIII inhibitors in patients with mild and moderate hemophilia A. Am J Hematol. 2012; 87:933-936. 64.

27. Holstein K, Marx GF, Lentz BF, Bokemeyer CF, Langer F. Successful eradication of a FVIII inhibitor in a 60-year-old patient with mild haemophilia A using single-agent prednisolone. Hamostaseologie. 2012; 32:S48-S51.

28. van Velzen AS, Eckhardt CL, Hart DP et al. Inhibitors in non severe haemophilia A: outcome and eradication strategies. Thromb Haemost. 2015; 114:46-55. 67.

29. Ivaskevicius V, Goldmann G, Horneff S et al. Inhibitor development and management in three non-severe haemophilia A patients with T295A variant. Hamostaseologie. 2014; 34:S9-S12

30. López-Fernández MF, Altisent RC, Álvarez-Roman MT et al. Spanish Consensus Guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors. Thromb Haemost. 2016; 115:872-895.

31. Collins PW, Chalmers E, Hart DP et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: UK Haemophilia Centre Doctors Organization. Br J Haematol. 2013; 160:153-170.

32. Young G, Auerswald G, Jimenez-Yuste V et al. PRO-PACT: retrospective observational study on the prophylactic use of recombinant factor VIIa in hemophilia patients with inhibitors. Thromb Res. 2012; 130:864-870.

33. Meeks SL, Lessinger CA. The evolution of factor VIIa in the treatment of bleeding in haemophilia with inhibitors. Haemophilia. 2019; 25:911–918.

34. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. N Engl J Med. 2011;365(18):1684–1692. doi:10.1056/NEJMoa1104435.

35. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. Haemophilia. 2014;20(1):65–72. doi:10.1111/hae.12246.

36. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardtsen E et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. J Thromb Haemost. 2007;5(9):1904–1913. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02663.

37. Francini M, Mannucci PM. Blood Transfus2018;16:457-61 DOI10.2450/2018.0272-17.

38. Uchida N, Sambe T, Yoneyama K et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. Blood. 2016;127(13):1633–1641. doi:10.1182/blood-2015-06-650226 25.

39. Yoneyama K, Schmitt C, Kotani N et al. A pharmacometric approach to substitute for a conventional dose-finding study in rare diseases: example of phase III dose selection for emicizumab in hemophilia A. Clin Pharmacokinet. 2018; 57(9):1123–1134. Doi: 10.1007/s40262-017-0616-3

40. Linari S, Castaman G. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2020:16

41. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia with inhibitors. N Engl J Med. 2017;377(9):809–818. doi:10.1056/NEJMoa1703068.

42. Krumb E, Fijvandraat K, Makris M, Peyvandi F, Ryan A, Athanasopoulus A, Hermans C. Adoption of emicizumab (Hemlibra) for hemophilia A in Europe: Data from the 2020 European Association for Haemophilia and Allied Disorders surveys. Haemophilia. 2021;1-8.

43. Levy GG, Asikanius E, Kuebler P et al. Safety analysis of rFVIIa with emicizumab dosing in congenital hemophilia A with inhibitors: experience from the Haven clinical program. J Thromb Haemost. 2019;17(1):1–8. doi:10.1111/jth.14351.

44. Callaghan U, Sidonio R, Pipe S. Novel therapeutics for hemophilia and other bleeding disorders. Blood. 2018; 132 (1):23-30.

45. Shapiro A, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Chowdary P, Eichler H, Jimenez-Yuste V, Kavacli K, Matsushita T et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. Blood. 2019;134(22):1973-1982.

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.

Genética en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: impacto pronóstico

Genetics in pediatric acute lymphoblastic leukemia: prognostic impact

Giménez, Vanesa G

HIAEP Sor María Ludovica, La Plata. Servicio de Hematología.

vanemed22@gmail.com

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 491-504
Octubre 2021

Palabras claves: leucemia linfoblástica pediátrica, anormalidades cromosómicas, estratificación de riesgo.

Keywords: pediatric lymphoblastic leukemia, chromosomal abnormalities, risk stratification.

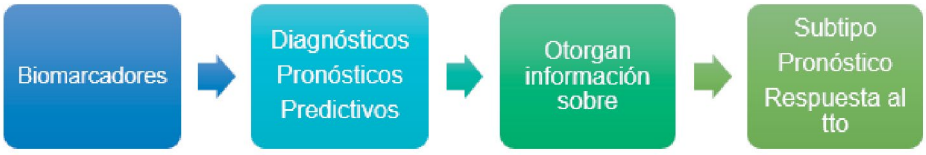
Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad genéticamente heterogénea, caracterizada por alteraciones moleculares y citogenéticas recurrentes, aneuploidías, deleciones génicas y amplificaciones. Todas estas alteraciones pueden conducir a la leucemogénesis, por interferencia en múltiples vías de señalización o modulando factores de transcripción hematopoyéticos, modificadores epigenéticos, receptores de citoquinas y quinasas de tirosina[1,2].

El pronóstico de la LLA pediátrica ha mejorado considerablemente en las últimas 5 décadas, con tasas actuales de sobrevida en países desarrollados, que superan el 90%. Estos resultados reflejan[3]:

- incorporación de nuevas tecnologías diagnósticas,
- administración efectiva de agentes quimioterápicos,
- avances en la estratificación de riesgo,
- monitoreo de la respuesta al tratamiento con la enfermedad mínima residual (EMR),
- mejoría en los cuidados de soporte.

Recientemente, las nuevas anormalidades genéticas, comenzaron a ser utilizadas en diferentes grupos de estudios, como una herramienta potente:



Sin embargo, a pesar de esta heterogeneidad, los pacientes con LLA son tratados, en su mayoría, con los mismos protocolos quimioterápicos.

Los agentes quimioterápicos convencionales fueron aprobados por FDA *(Food and Drug Administration)* antes de 1980 (Tabla 1), y su intensidad terapéutica ha sido llevada al límite de su tolerancia. Esto implica que, intensificar la quimioterapia aún más, no logra grandes mejorías en el pronóstico global, mientras que aumentan notablemente los efectos adversos[3].

En la última década, nuevas tecnologías han sido utilizadas para comprender las bases moleculares de la LLA, incluyendo técnicas de secuenciación (NGS: *next- generation sequencing*) y análisis genómicos integrados, para identificar nuevos genes y vías de señalización alteradas, con importante significancia pronóstica y terapéutica[1]. Esto tiene impacto directo en LLA, mejorando la estratificación de riesgo y el tratamiento dirigido.

Recientemente fueron aprobados agentes moleculares dianas e inmunoterapia, con la promesa de mejorar los resultados[3]. Pero, para que estos agentes puedan ser utilizados de manera óptima, la caracterización genética de las células leucémicas es crítica. Basados en análisis genómicos, la LLA puede ser clasificada en más de 20 subtipos de linaje B y más de 10 de linaje T[3]. Algunos de ellos, con significancia pronóstica ya evaluada, fueron incluidos en la clasificación más reciente de la WHO *(World Health Organization, 2016)*[4]

La caracterización de anormalidades genéticas en LLA es clave para identificar anomalías biológicas desfavorables que otorguen nuevas oportunidades para el desarrollo de terapias diana, que puedan reemplazar o reducir el uso de quimioterapia convencional, y con ello, los efectos adversos a corto y largo plazo.

Tabla 1

Droga	Año de aprobación en EE UU
Mercaptopurina	1953
Metotrexato	1953
Prednisona	1955
Dexametasona	1958
Ciclofosfamida	1959
Vincristina	1963
Citarabina	1969
Doxorrubicina	1974
Asparaginasa	1978

Adaptado de Inaba H, Pui CH, 2021[3]

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2);*BCR-ABL1*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3);*KMT2A* rearranged

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.3) *IL3-IGH*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3);*TCF3-PBX1*

Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1–like

Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21

T-lymphoblastic leukemia/lymphoma

The 2016 revision to the World Health Organization classification

Caracterización genética en LLA

La LLA se caracteriza por la adquisición secuencial de alteraciones genéticas que inician y mantienen el clon leucémico. Las anormalidades genéticas pueden ser eventos primarios o secundarios. Los eventos primarios son responsables de la iniciación del clon preleucémico que, junto con la adquisición de cambios genéticos secundarios o cooperativos, ponen de manifiesto a la LLA[2].

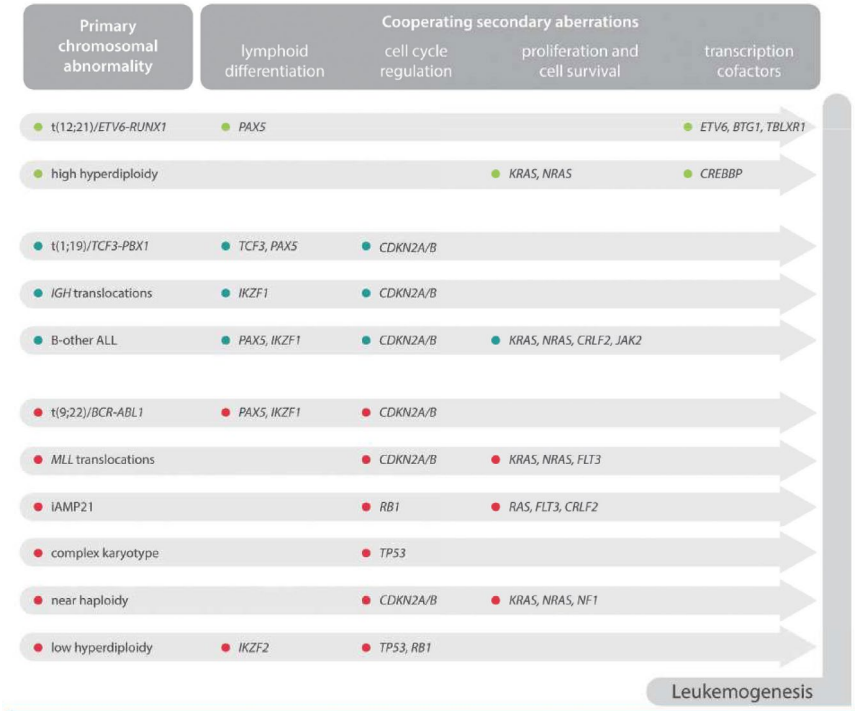
Existe una fuerte correlación entre las anormalidades primarias y el espectro de mutaciones secundarias observadas en cada subtipo de LLA[2]. (Gráfico 1)

A su vez, todas estas anormalidades fueron adquiriendo su valor pronóstico favorable (hiperdiploidía, ETV6/RUNX1) o desfavorable (hipodiploidía, IKZF1plus), y algunas, todavía, no tienen claramente asignado su valor pronóstico y se encuentran en constante revisión en los distintos grupos cooperativos.

A pesar de todas las mejoras, la recaída continúa siendo el mayor desafío en LLA. Por lo tanto, es crucial desarrollar algoritmos de estratificación de riesgo integrados, para asegurar que cada paciente reciba el tipo e intensidad de tratamiento acorde. Ejemplo de ello es la propuesta publicada en 2019,

Anormalidades primarias	**Anormalidades secundarias**
Marcadores pronósticos genéticos clásicos	Nuevos biomarcadores genéticos emergentes
Anormalidades cromosómicas: traslocaciones (resultan en genes de fusión quiméricos) y aneuploidías	Alteraciones en el número de copias (ANC): microdeleciones y mutaciones puntuales en genes implicados en: diferenciación linfoide, regulación del ciclo celular, proliferación y sobrevida celular y cofactores de transcripción.
Presentes en todas las células del clon leucémico (ubicuas): más confiables	Presentes sólo en una subpoblación de células leucémicas
Se detectan usando una combinación de citogenético, FISH, RT-PCR	Se detectan mediante nuevas técnicas: MLPA (amplificación de sondas dependientes de múltiples ligandos), secuenciación de genes diana, ANC.
Ejemplos: ETV6/RUNX1, hiperdiploidía, BCR-ABL1	Ejemplos: *PAX5, CDKN2A, CDKN2B*

Gráfico 1



Tomado de Moorman, 2016.

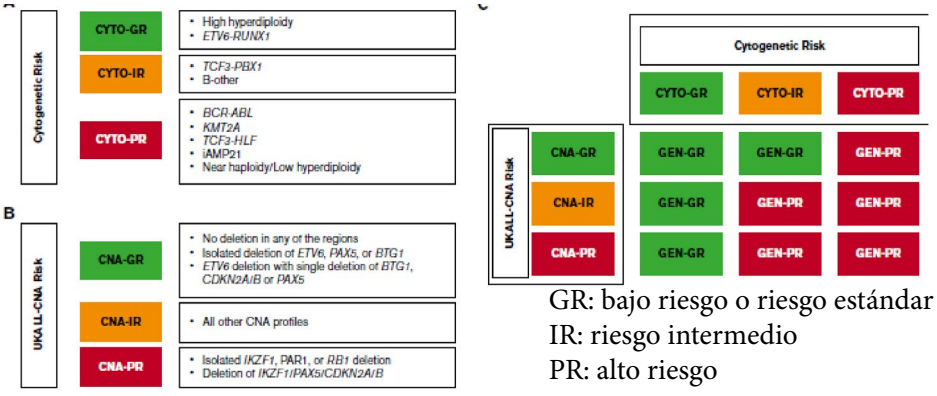
UKALL-CN, un clasificador validado y robusto que integra riesgo citogenético con riesgo según alteración del número de copias (CNA) que permite refinar grupos de riesgo ya establecidos[5]. (Gráfico 2)

Genética y edad en LLA

El pronóstico de LLA empeora a medida que aumenta la edad, con tasas de curación histórica de 30-40% en adultos (edad mayor a 40 años)[6]. Datos de *US Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), de todos los pacientes con LLA diagnosticados entre el año 2000-2007, mostraron que la tasa de sobrevida en LLA es trifásica, con tasas de sobrevida de 75% a los 17 años; 48% a los 20 años y 15% a los 70 años[7]. Sin embargo, en la última década, el pronóstico de adolescentes y adultos jóvenes (AYA, de 15-39 años), ha mejorado significativamente, debido al uso en aumento de regímenes de tratamiento inspirados en protocolos pediátricos.

La caída en la sobrevida relacionada con la edad es, en parte, explicada por una menor prevalencia de alteraciones genéticas favorables con incremento en aquéllas de mal pronóstico[6]. (Gráfico 3)

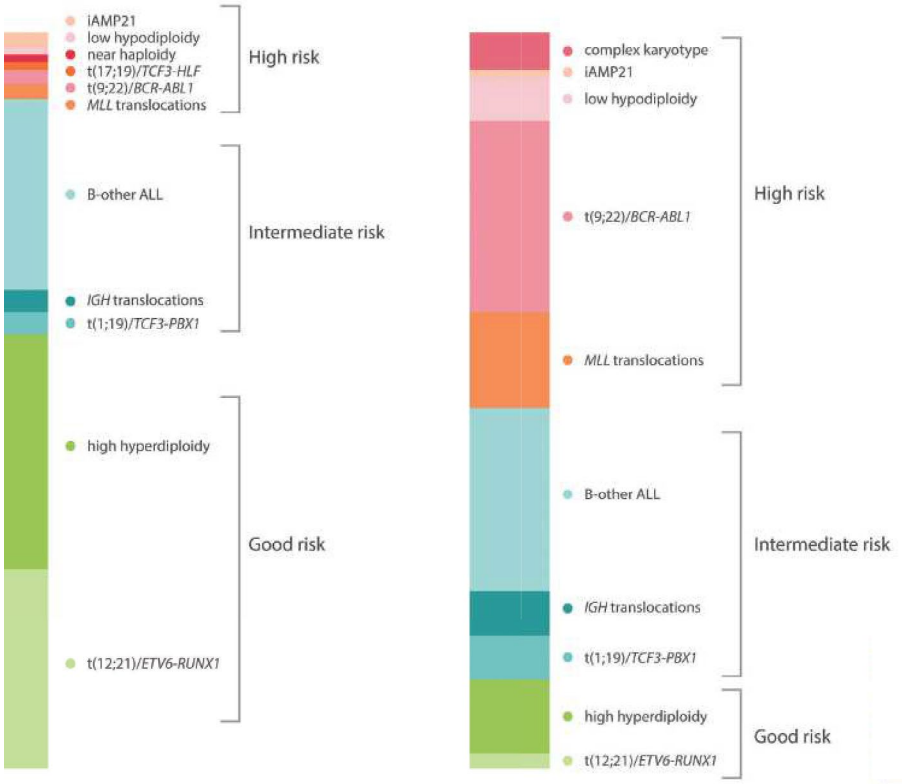
Gráfico 2



GR: bajo riesgo o riesgo estándar
IR: riesgo intermedio
PR: alto riesgo

Riesgo citogenético, riesgo CNA y clasificación integrada. Tomado de Hamadeh L y col, 2019[5]

Gráfico 3



Biomarcadores genéticos pronósticos de riesgo favorable

ETV6-RUNX1

• El transcripto de fusión *ETV6-RUNX1* es el resultado de la translocación cromosómica 12;21 (p13q22), que es citogenéticamente críptica, por lo que requiere de FISH o RT-PCR para su detección precisa[2,8]. Fue reportada por primera vez en LLA en el año 1994[8].

• Representa el 20-25% de las LLA pediátricas y se asocia con excelente pronóstico. En pacientes AYA y adultos representa entre un 5-10%, siendo virtualmente inexistente entre adultos mayores de 30 años[2,3,6,9].

• Cerca del 5% de los recién nacidos es portador de la fusión *ETV6-RUNX1* y, el microambiente posnatal o segundos "hits" oncogénicos espontáneos, se requieren para inducir leucemia[3].

• Estos pacientes son muy buenos candidatos para reducción en la intensidad de la quimioterapia, siempre que tengan buenas respuestas en el monitoreo de la enfermedad mínima residual (EMR)[3]. Un estudio de Schrappe M y col[10] investigó la disminución de la intensidad del tratamiento en pacientes con LLA-B *ETV6-RUNX1* +, en forma randomizada (rama experimental con disminución de 30% la dosis de dexametasona y 50% la dosis de vincristina y ciclofosfamida en fase de intensificación). La sobrevida libre de eventos (SLE) y la sobrevida global (SG) fue comparable en ambas ramas. La tasa de muerte en remisión completa (RC) fue similar, lo que indica toxicidad equivalente. Sin embargo, no se consideró exitosa la reducción de dosis, por un aumento en la tasa de incidencia acumulativa de recaída en la rama experimental. Estos datos sugieren que la reducción de tratamiento es factible en subgrupos específicos dentro de esta cohorte, guiados fundamentalmente por respuesta al tratamiento.

• Las anormalidades genéticas secundarias en este grupo son diversas: del (deleción) *PAX5*, del *ETV6*, del *IKZF1*, aberraciones del 12p, del 6q, entre otras[2,6,9].

• Las implicancias pronósticas de este transcripto de fusión, así como también de sus anomalías genéticas secundarias, han sido debatidas por más de una década, con variadas conclusiones. Hay una necesidad de identificar y correlacionar eventos adicionales secundarios, en la progresión o recaída de la enfermedad. Las LLA *ETV6-RUNX1* se caracterizan por una extrema heterogeneidad clonal y presencia de subclones al diagnóstico. Ampatzidou M y col[9], evaluaron el impacto pronóstico de esa heterogeneidad y hallaron que la EMR + al día 15, la trisomía 21 y la del 9p21, fueron características comunes en las *ETV6-RUNX1* recaídas. Hay una fuerte correlación entre la presencia de diversidad clonal y la demora en el clearence de la EMR[11].

• Es importante enfatizar que, los mecanismos que conducen a las recaídas en *ETV6-RUNX1* son, probablemente, multifactoriales. Además de la diversidad subclonal y la respuesta al tratamiento medida por EMR, existen características biológicas subyacentes que contribuyen a los diferentes resultados. Su identificación va más allá del alcance de esta revisión.

HIPERDIPLOIDÍA

• La aneuploidía se refiere a la condición de un número anormal de cromosomas y es una de las alteraciones genéticas más comunes en la LLA-B pediátrica[1-3].

• La hiperdiploidía es el subtipo más común de las LLA pediátricas (25-30%). Asociada con un pronóstico favorable. Diferentes grupos han definido este subtipo como[3]:

o índice de DNA de 1.16 o mayor
o número de cromosomas de 51-67 o
o trisomía de cromosoma 4 y 10 (doble trisomía)[12].

• El metotrexato (MTX) es particularmente útil en la LLA hiperdiploide, debido a la mayor acumulación intracelular de MTX-PG (poliglutamato), metabolito activo del MTX, comparado con el subtipo de ETV6-RUNX1 o TCF3-PBX1[13,14]. Esto es debido a la alta expresión del gen que codifica el transportador de entrada del folato (SLC19A1), como resultado de la presencia de un cromosoma 21 adicional, donde se localiza este gen[3,15]. Las células hiperdiploides también presentan mayor sensibilidad a la mercaptopurina y a la asparaginasa[15].

• Chen C y col[16] describieron una cohorte de LLA pediátricas recaídas hiperdiploides, donde el escenario genético, era dominado por mutaciones activadoras de la vía Ras (KRAS y NRAS) y mutaciones reguladoras epigenéticas (CREBBP: proteína de histona acetiltransferasa). Aunque estas anormalidades secundarias son heterogéneas en LLA hiperdiploide, son blancos atractivos en LLA hiperdiploides recaídas. Estas observaciones requieren estudios futuros[15].

Biomarcadores genéticos pronósticos de riesgo desfavorable

Cinco anormalidades cromosómicas son reconocidas, en todos los grupos de edad, como marcadores genéticos de alto riesgo[1-4,6,17]:

- Rearreglos de *KMT2A* (MLL)
- *BCR-ABL1/* t (9;22)
- *TCF3-HLF/* t (17;19)
- Near haploide
- Baja hipodiploidía

Los nuevos subtipos en LLA, con implicancia pronóstica y terapéutica, surgieron a partir del advenimiento de nuevas técnicas diagnósticas: NGS, MLPA, SNP (polimorfismos de simple nucléotido) y análisis integrales exhaustivos. Dentro de este grupo se encuentran:

- iAMP21 (amplificación intracromosómica del 21)
- IKZF1^{del} e *IKZF1*^{plus}
- LLA *phi-like*

Rearreglos de KMT2A (MLL)

• El gen *KMT2A* (histona lisina metiltransferasa 2) se localiza en el cromosoma 11q23. Sus rearreglos ocurren en el 5% de los casos de LLA pediátrica general pero en el 70-80% de las LLA en lactantes (menores de 1 año). Hay evidencia que demuestra que los rearreglos *KMT2A* son adquiridos en precursores hematopoyéticos en útero, iniciando rápidamente progresión a leucemia[3,18].

• Este gen puede estar rearreglado con más de 90 partners diferentes. En menores de 1 año, cuatro genes partner suman el 93% de los casos: *AFF1* (antes AF4); *MLLT1* (antes ENL); *MLLT3* (antes AF9) y *MLLT10* (antes AF10)[19].

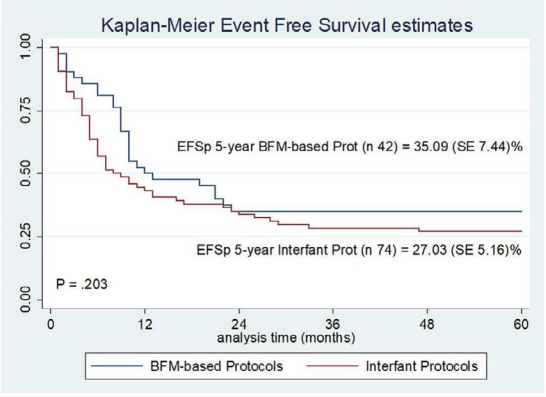
• Se caracteriza por inmunofenotipo pro-B en la citometría de flujo, con negatividad para CD10 y coexpresión de uno o más antígenos mieloides[3,19,20].

• Los lactantes con *KMT2A* rearreglado se presentan generalmente con alto recuento de leucocitos al diagnóstico y compromiso extramedular (principalmente SNC y piel)[20-22].

• Asociado a un pobre pronóstico. Múltiples estudios demostraron que los lactantes alcanzan una SLE de 28-54%, significativamente menor que en niños mayores[23-25]. Esto es debido a mayor tasa de recaída en fases tempranas del tratamiento, mayor mortalidad relacionada al tratamiento y diferente sensibilidad a la quimioterapia: resistencia aumentada a la prednisona y asparaginasa, depuración aumentada de MTX y mayor sensibilidad a la citarabina[26]. Sin embargo, a pesar de incluir la citarabina y el MTX a altas dosis en la mayoría de los regímenes de quimioterapia, el pronóstico sigue siendo pobre[20-21].

• Expresión genómica: en este subgrupo se han identificado múltiples subclones quiescentes, que serían responsables de la recaída temprana y quimiorresistencia. El perfil de expresión génica identificó pocos genes de significancia pronóstica aunque, la sobreexpresión de *FLT3*, es el sello distintivo en LLA *KMT2A* rearreglada[20,22]. Sin embargo, algunos ensayos fallaron en demostrar el beneficio de añadir inhibidores de *FLT3* (midostaurina, sorafenib, gilterinib) al esquema de quimioterapia[22,27].

• Aunque dos estudios internacionales, randomizados, fueron llevados a cabo para evaluar quimioterapia estándar vs quimioterapia intensiva (Interfant 99)[23] y terapia de consolidación mieloide vs linfoide (Interfant 06)[24], no hubo diferencias significativas en los resultados entre ambas intervenciones. En un trabajo recientemente publicado por el grupo del Hospital Garrahan[21], no se demostró beneficio con los



Probabilidad de SLE a 5 años, según Grupo de estudio (BFM vs Interfant)
Tomado de Penella C y col, 2020[21]

protocolos Interfant comparado con protocolos BFM:
• Nuevas terapias blanco fueron aprobadas para el tratamiento de LLA: blinatumomab, células CAR-T e inotuzumab. Aunque en números pequeños, algunos pacientes con *KMT2A* rearreglado fueron enrolados en estos estudios. Sin embargo, fueron reportados cambios de linaje espontáneo, probablemente debido a la coexistencia de un clon leucémico oculto o pérdida de expresión de CD19, a leucemia mieloide aguda[27].
• Dado que la LLA *KMT2A* tiene un perfil genómico distintivo y mutaciones asociadas, la terapia blanco con nuevos agentes, podría probar beneficios en el control de la enfermedad, prevención de recaídas tempranas y extensión de la sobrevida. Por ahora, el TCPH alogénico, continúa siendo la única modalidad curativa para el control a largo plazo.

BCR-ABL1/ t(9;22)(q34;q11)

• El cromosoma Philadelphia fue la primera anormalidad cromosómica asociada a malignidad[28].
• La t(9;22)(q34q11) genera el transcripto de fusión BCR-ABL1. La heterogeneidad en el punto de ruptura del gen BCR, da lugar a 3 productos de fusión de diferente tamaño: p190, p210 y más raramente p230. Funcionalmente los 3 productos dan como resultado una regulación positiva de la actividad tirosina quinasa[2,3,28].
• La incidencia de la t(9;22) aumenta con la edad: 2-3% de las LLA pediátricas, 20% de las LLA en pacientes AYA (20-39 años) y 40% en mayores de 40 años. Históricamente su presencia está asociada a mal pronóstico en todas las edades. En la era pre inhibidores de tirosina quinasa (ITK) la sobrevida de los pacientes era muy pobre: SLE 28% y SG 40%[29].
• Año 2001: FDA aprueba el primer ITK, imatinib, y mejora considerablemente la sobrevida en este grupo, con SG cercanas al 70% (COG ALL 0031)[30].
• Año 2006: FDA aprueba ITK de segunda generación, dasatinib, con una actividad contra BCR-ABL1, 300 veces más potente que el imatinib y con pasaje a SNC[31].
• 2012: FDA aprueba ITK de tercera generación, ponatinib, con actividad potente tanto en las formas "*wild type*" como en las formas mutadas (mutación T315I). El uso de ponatinib en regímenes pediátricos que incluyen asparaginasa y corticoides, pueden ser difíciles de llevar a cabo por aumento de riesgo de trombosis y pancreatitis, ya que el ponatinib presenta advertencias en su seguridad: hepatotoxicidad, oclusión arterial vascular y falla cardíaca[3].
• Existe mucho interés en los últimos años en combinar blinatumomab con terapias diana, particularmente en LLA phi+. Sin embargo, los resultados de un estudio preclínico reciente sugiere que el dasatinib podría afectar adversamente la eficacia del blinatumomab. Se requieren más estudios para determinar si estos dos agentes deberían usarse separadamente[32].
• Alteraciones en el gen *IKZF1* son la marca distintiva de las LLA quinasa dependientes (Phi + *phi-like*), y su presencia se asocia a falla en el tratamiento y recaída. Identificar en forma precisa y temprana la presencia de deleción de *IKZF1* permite estratificar al paciente adecuadamente, y probablemente, en un futuro cercano, el tratamiento dirigido[6].

TCF3-HLF/ t(17;19)(q22p13)

• La t (17;19) resulta en el oncogen de fusión *TCF3-HLF*. Ambos son genes que codifican para factores de transcripción[3,33].
• Es un subtipo de LLA muy infrecuente (0.5% de los casos), pero de curso muy agresivo. Resistente, a la quimioterapia convencional con mal pronóstico a pesar de la intensificación del tratamiento y trasplante. Se asocia a recaída y muerte dentro de los dos años del diagnóstico[3,34].
• Fue descripta por primera vez en 1991, por Raimondi SC y col[35].
• Desde el punto de vista clínico, la hipercalcemia y la CID (coagulación intravascular diseminada), fueron reportadas con mayor frecuencia en este subtipo de LLA[28,33].
• Como anormalidades genéticas adicionales, en este subgrupo se describen: deleciones de *PAX5* y mutaciones de la vía Ras[3,36].
• De manera interesante, las células portadoras de *TCF3-HLF* muestran sensibilidad al inhibidor de Bcl-2, venetoclax, identificando una nueva opción terapéutica para este subgrupo fatal[36]. Los grandes grupos cooperativos de LLA consideran que estos pacientes deben ser elegibles para terapias experimentales en primera línea[34].
• Debido a la fuerte expresión homogénea de CD19 que presenta la LLA *TCF3-HLF*+ y la excelente respuesta a la inmunoterapia dirigida a CD19, estos pacientes podrían beneficiarse con blinatumomab. Se reportó la experiencia europea del grupo BFM de la experiencia con blinatumomab en 9 pacientes

con LLA *TCF3-HLF*, entre el año 2015 y 2018[34]. Las características de los pacientes y su curso clínico se muestran en la tabla 2. Se trata del primer reporte de inmunoterapia en pacientes con t(17;19). Aunque el número de pacientes es pequeño y el seguimiento es limitado, estos resultados ofrecen una fuerte razón para intervención con inmunoterapia en este subtipo de LLA.

• A pesar de la infrecuencia de esta alteración genómica es muy importante identificar a estos pacientes, para poder ofrecerles el tratamiento más adecuado.

HIPODIPLOIDÍA

• Definida como aquella LLA con ploidía menor a 44 cromosomas o índice de DNA menor a 0.81. Representa el 1-2% de las LLA pediátricas. Se asocia con pobre pronóstico, con SLE del 50-55%[2,3,6].

• Sobre la base del número modal de cromosomas, existen diferentes subtipos[3,37]:

- o near haploide: 24-31 cromosomas. Casi exclusivamente en niños, virtualmente nunca reportado en lactantes ni adultos.
- o baja hipodiploidía: 32-39 cromosomas. Caracterizada por alta incidencia de anomalías estructurales y mayor edad al diagnóstico.
- o alta hipodiploidía: 40-43 cromosomas.

• El subtipo near haploide es el de peor pronóstico y se asocia con mutaciones de la vía Ras y *IKZF1*^{del}.

• La baja hipodiploidía se presenta en niños de mayor edad, bajo recuento de blancos al diagnóstico y elevada tasa de mutaciones de la línea germinal *TP53* (en más del 90% de los casos). La presencia de estas mutaciones es especialmente importante, no solamente porque confiere riesgo elevado de recaída, sino porque se asocia al desarrollo de cáncer secundario. Por lo tanto, se sugiere siempre que sea posible, que los pacientes con baja hipodiploidía, sean testeados para la mutación *TP53*, de importancia también para el consejo genético[37].

• La hipodiploidía puede acompañarse también de anormalidades genéticas específicas: *BCR-ABL1, TCF3-PBX1, ETV6-RUNX1*, etc. Este subgrupo debe ser tratado según su mutación driver y estado de EMR al final de la inducción[38].

• Recientemente dos estudios multicéntricos demostraron que el TCPH no confiere beneficio en LLA hipodiploide, especialmente en aquéllos con EMR negativa al final de la inducción, para quienes la SLE es de 70%[37,38].

• Tanto la near haploide como la baja hipodiploidía tienen las vías de señalización Ras y *PI3K* (quinasa de fosfatidilinositol 3) activadas; por lo tanto, inhibidores de estas vías (venetoclax, idelalisib), son consideradas terapias diana promisorias. La inmunoterapia (blinatumomab, inotuzumab) son terapias investigadas actualmente en este subgrupo[2,3,37,38].

Tabla 2

N.	Patients' characteristics					First-line treatment protocol	Prednisone response	Disease burden post induction	Blinatumomab treatment			
	Age (y)	Sex	WBC (nL)	Calcium (mmol/L)	EMD				Disease status prior to blina	Disease involvement	SAEs	Molecular remission[3]
1	13	F	13.8	2.42	None	AALL 1131	N/A	FACS 27.5%	RD	BM	Depressed LOC	Yes
2	14	F	6.15	3.65	None	AIEOP-BFM	PPR	$< 10^{-3} > 10^{-4}$	Relapse	BM	Bilateral hip osteonecrosis	Yes
3	8	M	14.49	2.57	CNS2b	AIEOP-BFM	PGR	10^{-2}	MRD	BM	None	Yes
4	7	F	5.26	3.2	CNS3	AIEOP-BFM	PGR	6×10^{-4}	MRD	BM	Convulsion CNS pleocytosis[1]	Yes
5	10	M	4.6	2.46	None	FRALLE	PGR	5×10^{-4}	MRD	BM	None	Yes
6	3	F	N/A	N/A	CNS2	AIEOP-BFM	PGR	Negative	Relapse[2]	BM	None	Yes
7	8	F	11.3	N/A	None	AIEOP-BFM	PGR	7.5×10^{-3}	MRD	BM	None	Yes
8	5	F	25.7	2.63	None	UKALL	N/A	3×10^{-5}	MRD	BM	None	Yes
9	7	M	8.2	5.03	None	AIEOP-BFM	PGR	3.2×10^{-3}	MRD	BM	CRS	Yes[4]

Datos clínicos de 9 pacientes con LLA TCF3-HLF pediátricos tratados con blinatumomab. BFM study group, 2019[34]. EMD: enfermedad extramedular. CNS: sistema nervioso central. SAEs: eventos adversos graves. PPR: mala respuesta a la prednisona. PGR: buena respuesta a la prednisona. LOC: pérdida de conciencia. RD: enfermedad refractaria. Remisión molecular: un marcador negativo después de un ciclo de blinatumomab.

iAMP21

• La amplificación intracromosómica del 21 (iAMP21) fue descripta por primera vez en el año 2003[39,40].

• Es un importante biomarcador pronóstico y predictivo en LLA. La definición internacionalmente aceptada es, la presencia de 3 señales extra o más del gen *RUNX1* localizado en el cromosoma 21q22.12, en metafase, o bien 5 señales o más en núcleos interfásicos, mediante técnica de FISH. Puede sospecharse en estudios citogenéticos convencionales por cariotipos que presentan derivados del cr21, anillos o cromosomas marcadores[2,3,40].

• Ocurre entre el 1-2% de los niños con LLA-B, con mayor prevalencia en niños mayores (media 9 años) y bajo recuento de blancos al diagnóstico[41].

• Los pacientes con iAMP21 tienen peor pronóstico cuando se tratan en riesgo estándar. Moorman A y col[42] (2007) observaron, en un análisis multivariado que la presencia de iAMP21 era un indicador independiente de SLE y SG, por lo que eran tratados en la rama de alto riesgo, y eran considerados para TCPH en primera RC (UKALL 2003). Sin embargo, el grupo BFM[39] (2014), consideró que los pacientes sean tratados en la rama de alto riesgo, según respuesta de la EMR en inducción (ALL BFM 2000). Considerando que la morbimortalidad relacionada al tratamiento, es especialmente pronunciada en pacientes entre 10-18 años y que casi el 50% de los pacientes con iAMP21 son mayores de 10 años, los pacientes no entrarán en la rama de alto riesgo sólo por la presencia de la amplificación, sino dirigidos por la respuesta a la inducción monitoreada por EMR.

• Si el pronóstico puede compensarse mediante la adición de más dosis de asparaginasa pegilada, será objeto de protocolos en marcha[39,41,42].

• Las anormalidades genéticas secundarias observadas en este subgrupo más frecuentes son: reordenamientos del *CRLF, IKZF1*^{del}, mutaciones en la vía Ras y de *FLT3*, entre otras. Si la detección de éstas pueden ayudar a refinar el riesgo de recaída con mayor precisión o, si el descubrimiento de dianas moleculares permitirá una terapia específica para estos pacientes, evitando así la toxicidad de regímenes de alto riesgo, quedará por responder en investigaciones futuras.

***IKZF1*^{del} *e IKZF1*^{plus}**

• El gen IKZF1, localizado en el cr 7p12.2, codifica para Ikaros, un factor de transcripción involucrado en la diferenciación linfoide[43,44].

• Deleciones somáticas de *IKZF1* se consideran nuevos marcadores de alto riesgo en LLA-B. La activación de la vía JAK-STAT puede aumentar el efecto pronóstico negativo conferido por la deleción de *IKZF1* mientras que, las deleciones del gen ERG, atenúan este efecto[44].

• Rearreglos, mutaciones y deleciones de *IKZF1* juegan un rol clave en la leucemogénesis. Estas alteraciones están presentes en[43]:

15% de las LLA-B pediátricas
75% de las LLA-B phi+
60% de las LMC en crisis blástica
35% de las LLA asociada a síndrome de Down
30% de las LLA-B pediátricas de alto riesgo
30-50% de las LLA-B en adultos
5% de las LLA-T
50% de las LLA phi-like

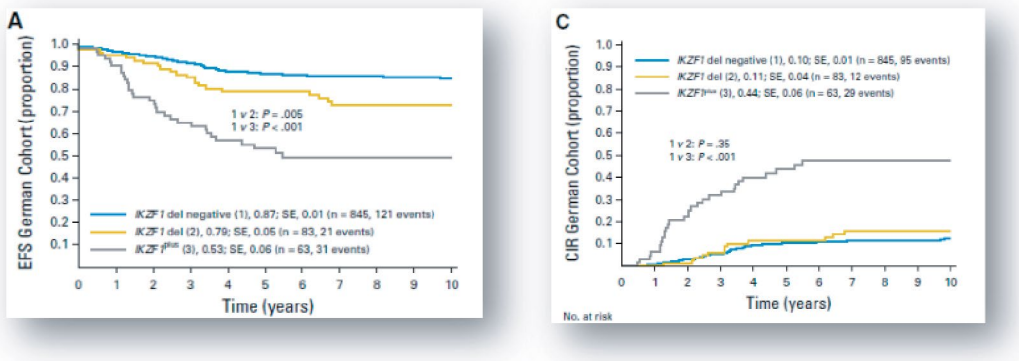
• Para el análisis e identificación de *IKZF1*, se utiliza MLPA o SNP *array*[43].

• En el año 2018, Stanulla M y col[44] refinan la longitud pronóstica de las deleciones de *IKZF1* y caracterizan un nuevo subgrupo, de pronóstico muy pobre, llamado *IKZF1*^{plus}. Éste se define por[5,6,15,44,45]:

Deleción de *IKZF1* + Una deleción concurrente en:
- CDKN2A y/o
- CDKN2B y/o
- PAX5 y/o
- Región PAR1 (CRLF2)

En ausencia de Deleción de *ERG*

Gráfico 4



Sobrevivida libre de eventos (A) e incidencia acumulativa de recaída (C) a 5 años, de acuerdo al estado *IKZF1*: sin deleción de *IKZF1, IKZF*^{del} e *IKZF1*^{plus}, en pacientes con LLA-B, tratados en el trial AIEOP-BFM *(Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica–Berlin-Frankfurt)* ALL 2000[44]

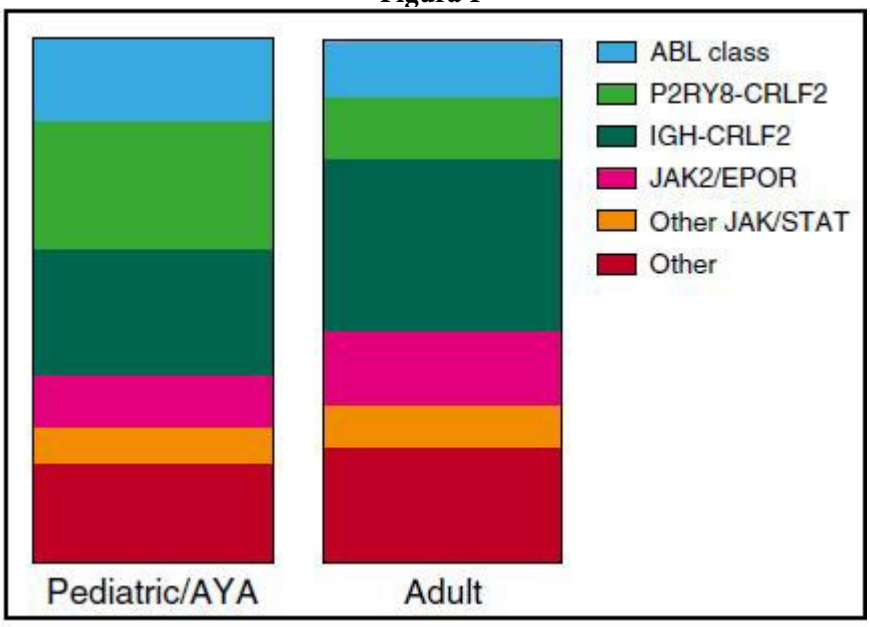
• Este subgrupo presenta peor comportamiento que aquéllos con *IKZF1*^{del} (Gráfico 4)
• Los pacientes portadores de *IKZF1*^{plus} se presentan con mayor recuento de blancos al diagnóstico, con mayor compromiso de SNC. Muestran resistencia a la tioguanina y mercaptopurina[15].
Este subtipo de tan mal pronóstico justifica la implementación clínica de estratificar a los pacientes como alto riesgo.

BCR-ABL1-like
• Subgrupo de LLA-B definido por la presencia de un perfil de expresión génica similar a la LLA Phi+ pero con ausencia de la t(9;22) o del transcripto BCR-ABL1. Por definición, los casos de LLA *phi-like* son negativos para: *BCR-ABL1, KMT2A, ETV6-RUNX1* y *TCF3-PBX1*[46].
• Comprende el 3-10% de las LLA-B en niños, 20-27% en la población AYA y 20% en adultos mayores[6,46].
• Se caracteriza por un perfil genético y molecular heterogéneo. La mayoría de estas alteraciones pueden dividirse en 4 grupos[6,46,47]:

Rearreglos de *CRLF2* *IGH-CRLF2* y *P2RY8-CRLF2*	Fusiones clase *ABL* *ABL1, ABL2, CSF1R, LYN, PDFGRA, PDFGRB*
Rearreglos de *JAK-2* o *EPOR*	Mutac activadoras de JAK-STAT o alterac de vía Ras

• La frecuencia de cada grupo varía según la edad, particularmente con respecto a rearreglos del *CRLF2*, donde *IGH-CRLF2* suman casi el 50% de las LLA *phi-like* en pacientes AYA y adultos (figura 1)[48]. Las fusiones clase ABL son más prevalentes en niños con LLA alto riesgo[47].
• La LLA *phi-like* se asocia a niveles altos de EMR y mayores tasas de falla de tratamiento comparado con LLA no *phi-like*, con SG a 5 años de 73%, 66% y 26%, en niños, adolescentes y adultos, respectivamente[6].
• Rol del ***CRLF2*** *(cytokine receptor-like factor 2)*: el rearreglo de este gen lleva a la sobreexpresión de ***CRLF2***, presente en un 10-15% de todas las LLA-B de alto riesgo[46]. La presencia de *IKZF1*^{del} en este subgrupo se asocia a peor pronóstico. El gen *IKZF1* es un regulador epigenético de *CRLF2*, por lo que su mutación lleva a sobreexpresión de *CRLF2*[47]. La sobreexpresión de *CRLF2* puede ser detectada por citometría de flujo, RT-PCR para *P2RY8-CRLF2*, Rq-PCR para detección de *CRLF2* y *FISH* con sondas específicas (IGH-CRLF2)[3,6].
• Fusión de clase **ABL**: representan el 15-20% de las LLA *phi-like*. Los pacientes pediátricos con fusiones de clase ABL tienen pobre pronóstico cuando son tratados con quimioterapia convencional sin ITK, aun recibiendo tratamiento intensificado y/o TCPH[45-47].
• La heterogeneidad biológica de esta entidad lleva a desafíos no sólo en el diagnóstico, sino también en la investigación de nuevas terapias. Si bien hay diferentes test diagnósticos de laboratorio, a diferencia de LLA Phi+, no hay uniformidad en la metodología

Figura 1



Incidencia de LLA *Phi-like* en niños, pacientes AYA y adultos con LLA-B[48]

diagnóstica empleada.

• Aunque el pronóstico es adverso, existe un gran potencial para estrategias terapéuticas diana que involucran ITK, inhibidores de vía Jak (ruxolitinib) e inmunoterapia sobre la molécula de CRLF2 en la superficie celular[46].

Biomarcadores genéticos pronósticos de riesgo intermedio

TCF3-PBX1/ t (1;19)(q23p13)

• Aproximadamente, 2-5% de los niños y adolescentes y 6% de los adultos con LLA, portan la t(1;19) que, en más del 95% de los casos, da lugar a la fusión *TCF3-PBX1*. Se correlaciona estrechamente con inmunofenotipo pre-B, con la expresión citoplasmática de cadena μ en los blastos. Identificable por FISH, citogenético convencional o RT-PCR[2,3].

• Al igual que *ETV6-RUNX1*, el gen de fusión *TCF3-PBX1*, está presente en el 0,6% de los recién nacidos sanos[2].

• Los estudios de pronóstico han producido resultados variados y hay un contraste entre LLA pediátrica y de adultos en términos de estratificación de riesgo. Los estudios pediátricos más recientes reportaron una importante mejoría pronóstica, con SG de 80%[49].

• Existe una asociación con recaída en SNC, reportada por algunos grupos, con pobre pronóstico después de la recaída, lo que indica una heterogeneidad clínica que, podría explicarse por la presencia de biomarcadores pronósticos adicionales (mutaciones *PAX5, CDKN2A, CDKN2B*)[50]. Esto pudo ser reducido en algunos protocolos de tratamiento, aumentando la frecuencia de tratamientos intratecales tempranamente[51].

Alteraciones genéticas en LLA-T:

Las LLA-T representan del 12-15% de los casos de LLA pediátrica. A pesar de los avances en el tratamiento, los niños con LLA-T continúan teniendo un pronóstico inferior comparado a su precursor B. La identificación de pacientes de alto riesgo con LLA-T, basado en características biológicas (recuento de blancos al diagnóstico, positividad en SNC), y respuesta al tratamiento, ha llevado a la intensificación del tratamiento en los actuales protocolos. Actualmente el factor pronóstico independiente más importante es la EMR al final de la inducción y pre-consolidación[52,53]. La principal causa de muerte en los pacientes con LLA-T es la recaída.

A diferencia de lo que ocurre en la LLA-B, la presencia de anormalidades cromosómicas recurrentes no predice el pronóstico en forma independiente y, por lo tanto, no están incluidos en estrategias de estratificación[53]. A la fecha no hay factor pronóstico genético encontrado en LLA-T[52].

En la mayoría de los casos de LLA-T hay expresión

aberrante de factores de transcripción y oncogenes, incluyendo *TAL1, TAL2, LYL1, LMO1, TLX1 (HOX11), TLX3 (HOX11L2)* y *HOXA*[3,52]. Aproximadamente el 25% de los pacientes con LLA-T tienen mutaciones activadoras de JAK-STAT o fusión *ABL1*, por lo que serían pacientes candidatos a inhibidores de JAK o ITK, respectivamente.

La LLA- early T (LLA-ET) es un nuevo subgrupo que fue incorporado recientemente en la clasificación WHO 2016[4]. Presenta un inmunofenotipo específico: cCD3+, CD5 débil o negativo, CD4-CD8 negativo, CD2 negativo y CD1a negativo, con coexpresión aberrante de marcadores progenitores mieloides[54]. Desde el punto de vista genético, se caracteriza por alteraciones en reguladores transcripcionales, reguladores epigenéticos y mutaciones en las vías JAK-STAT y Ras. Es usualmente corticorresistente, con alta incidencia de falla en inducción e históricamente asociado a muy mal pronóstico. Sin embargo, responden bien a regímenes que incluyen ciclofosfamida, citarabina y mercaptopurina (fase Ib). La caracterización molecular con impacto pronóstico en LLA-T se encuentra en constante revisión.

Conclusiones

El diagnóstico de LLA, el tratamiento de los pacientes y la evaluación de la respuesta al tratamiento, se encuentran bajo continua mejoría. La caracterización genética detallada llevará a nuevas estrategias terapéuticas que permitan disminuir la morbimortalidad asociada al tratamiento y la aparición de segundos tumores. La investigación básica, *traslacional* y clínica en LLA no tendrá fin hasta que los pacientes puedan ser curados sin complicaciones agudas ni secuelas a largo plazo.

Esta revisión intentó focalizar sobre la heterogeneidad genética en LLA y su manejo. Combinar la diversidad genética con otros factores de riesgo clásicos (edad, EMR, recuento de blancos) para producir una estratificación de riesgo capaz de identificar a aquellos pacientes con riesgo de recaída, será un desafío para los protocolos que vendrán.

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

Bibliografía

1. Ratti S, Lonetti A, Follo MY et al. B-ALL Complexity: Is Targeted Therapy Still A Valuable Approach for Pediatric Patients?. Cancers (Basel). 2020;12(12):3498.
2. Moorman AV. New and emerging prognostic and predictive genetic biomarkers in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2016;101(4):407-416.
3. Inaba H, Pui CH. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Med. 2021;10(9):1926. Published 2021 Apr 29.
4. Arber D, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz M, Le Beau M et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016; 127 (20): 2391-2405
5. Hamadeh L, Enshaei A, Schwab C et al. Validation of the United Kingdom copy-number alteration classifier in 3239 children with B-cell precursor ALL. Blood Adv. 2019;3(2):148-157.
6. Roberts KG. Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018;2018(1):137-145.
7. Siegel SE, Stock W, Johnson RH et al. Pediatric-Inspired Treatment Regimens for Adolescents and Young Adults With Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: A Review. JAMA Oncol. 2018;4(5):725-734.
8. Romana SP, Le Coniat M, Berger R. t(12;21): a new recurrent translocation in acute lymphoblastic leukemia. Genes Chromosomes Cancer. 1994 Mar;9(3):186-91.
9. Ampatzidou M, Papadhimitriou SI, Paterakis G, Pavlidis D, Tsitsikas K, Kostopoulos IV et al. ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): The spectrum of clonal heterogeneity and its impact on prognosis. Cancer Genet. 2018 Aug;224-225:1-11.
10. Schrappe M, Bleckmann K, Zimmermann M, Biondi A, Möricke A, Locatelli F et al. Reduced-Intensity Delayed Intensification in Standard-Risk Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Defined by Undetectable Minimal Residual Disease: Results of an International Randomized Trial (AIEOP-BFM ALL 2000). J Clin Oncol. 2018 Jan 20;36(3):244-253.
11. Sun C, Chang L, Zhu X. Pathogenesis of ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia and mechanisms underlying its relapse. Oncotarget. 2017 May 23;8(21):35445-35459.
12. Harris, M.B.; Shuster, J.J.; Carroll, A.; Look, A.T.; Borowitz, M.J.; Crist, W.M.; et al. Trisomy of leukemic cell chromosomes 4 and 10 identifies children with B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia with a very low risk of treatment failure: A Pediatric Oncology Group study. Blood 1992, 79, 3316–3324.
13. Lopez-Lopez, E.; Autry, R.J.; Smith, C.; Yang, W.; Paugh, S.W.; Panetta, J.C.; et al. Pharmacogenomics of intracellular methotrexate polyglutamates in patients' leukemia cells in vivo. J. Clin. Investig. 2020, 130, 6600–6615
14. Paulsson K, Lilljebjörn H, Biloglav A, Olsson L, Rissler M, Castor A et al. The genomic landscape of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet. 2015 Jun;47(6):672-6.
15. Rosales-Rodríguez B, Núñez-Enríquez JC, Mejía-Aranguré JM, Rosas-Vargas H. Prognostic Impact of Somatic Copy Number Alterations in Childhood B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. Curr Oncol Rep. 2020 Nov 14;23(1):2.

16. Chen C, Bartenhagen C, Gombert M, Okpanyi V, Binder V, Röttgers S et al. Next-generation-sequencing of recurrent childhood high hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia reveals mutations typically associated with high risk patients. Leuk Res. 2015 Sep;39(9):990-1001.

17. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2020 Nov 1;105(11):2524-2539. doi: 10.3324/haematol.2020.247031.

18. Moorman AV. The clinical relevance of chromosomal and genomic abnormalities in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. Blood Rev. 2012 May;26(3):123-35.

19. Brown P, Pieters R, Biondi A. How I treat infant leukemia. Blood. 2019 Jan 17;133(3):205-214. doi: 10.1182/blood-2018-04-785980.

20. Guest EM, Stam RW. Updates in the biology and therapy for infant acute lymphoblastic leukemia. Curr Opin Pediatr. 2017 Feb;29(1):20-26.

21. Pennella CL, Deu MA, Rossi JG, Baialardo EM, Alonso CN, Rubio P et al. No benefit of Interfant protocols compared to BFM-based protocols for infants with acute lymphoblastic leukemia. Results from an institution in Argentina. Pediatr Blood Cancer. 2020 Oct;67(10):e28624.

22. Rice S, Roy A. MLL-rearranged infant leukaemia: A 'thorn in the side' of a remarkable success story. Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech. 2020 Aug;1863(8):194564.

23. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomized trial. Lancet. 2007;370(9583):240-250.

24. Pieters R, De Lorenzo P, Ancliffe P et al. Outcome of infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia treated with the Interfant-06 protocol: results from an international randomised study. J Clin Oncol. 2019;37(25):2246-2256.

25. Dreyer ZE, Hilden JM, Jones TL et al. Intensified chemotherapy without SCT in infant ALL: results from COG P9407 (Cohort 3). Pediatr Blood Cancer. 2015;62(3):419-426.

26. van der Linden MH, Boer JM, Schneider P et al. Clinical and molecular genetic characterization of wild-typeMLL infant acute lymphoblastic leukemia identifies few recurrent abnormalities. Haematologica. 2016;101(3):e95-e98.

27. El Chaer F, Keng M, Ballen KK. MLL-Rearranged Acute Lymphoblastic Leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2020 Apr;15(2):83-89.

28. Yaman-Bajin İ, Aytaç S, Kuşkonmaz B, Uçkan-Çetinkaya D, Ünal Ş, Gümrük F et al. Infant lymphoblastic leukemia: a single centers 10 year experience. Turk J Pediatr. 2019;61(3):325-329.

29. Slayton WB, Schultz KR, Silverman LB, Hunger SP. How we approach Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in children and young adults. Pediatr Blood Cancer. 2020 Oct;67(10):e28543.

30. Schultz, K.R.; Carroll, A.; Heerema, N.A.; Bowman, W.P.; Aledo, A.; Slayton et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. Leukemia 2014, 28, 1467–1471.

31. Slayton, W.B.; Schultz, K.R.; Kairalla, J.A.; Devidas, M.; Mi, X.; et al. Dasatinib plus intensive chemotherapy in children, adolescents, and young adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Results of Children's Oncology Group trial AALL0622. J. Clin. Oncol. 2018, 36, 2306–2314

32. Leonard JT, Kosaka Y, Malla P, LaTocha D, Lamble A, Hayes-Lattin B, Byrd et al. Concomitant use of a dual Src/ABL kinase inhibitor eliminates the in vitro efficacy of blinatumomab against Ph+ ALL. Blood. 2021 Feb 18;137(7):939-944.

33. Panagopoulos I, Micci F, Thorsen J, Haugom L, Tierens A, Ulvmoen A et al. A novel TCF3-HLF fusion transcript in acute lymphoblastic leukemia with a t(17;19)(q22;p13). Cancer Genet. 2012 Dec;205(12):669-72.

34. Mouttet B, Vinti L, Ancliff P, Bodmer N, Brethon B, Cario G et al. Durable remissions in TCF3-HLF positive acute lymphoblastic leukemia with blinatumomab and stem cell transplantation. Haematologica. 2019 Jun;104(6):e244-e247.

35. Raimondi SC, Privitera E, Williams DL et al. New recurring chromosomal translocations in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 1991; 77: 2016-2022

36. Fischer U, Forster M, Rinaldi A, Risch T, Sungalee S, Warnatz HJ et al. Genomics and drug profiling of fatal TCF3-HLF-positive acute lymphoblastic leukemia identifies recurrent mutation patterns and therapeutic options. Nat Genet. 2015 Sep;47(9):1020-1029.

37. Pui CH, Rebora P, Schrappe M, Attarbaschi A, Baruchel A, Basso G et al. Ponte di Legno Childhood ALL Working Group. Outcome of Children With Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Multinational Study. J Clin Oncol. 2019 Apr 1;37(10):770-779.

38. McNeer JL, Devidas M, Dai Y, Carroll AJ, Heerema NA, Gastier-Foster JM, Kahwash SB et al. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Does Not Improve the Poor Outcome of Children With Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2019 Apr 1;37(10):780-789.

39. Attarbaschi A, Panzer-Grümayer R, Mann G, Möricke A, König M, Mecklenbräuker A, Teigler-Schlegel et al ; Austrian and German ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) Study Group. Minimal residual disease-based treatment is adequate for relapse-prone childhood acute lymphoblastic leukemia with an intrachromosomal amplification of chromosome 21: the experience of the ALL-BFM 2000 trial. Klin Padiatr. 2014 Nov;226(6-7):338-43.

40. Harewood L, Robinson H, Harris R, Al-Obaidi MJ, Jalali GR, Martineau M, Moorman AV et al. Amplification of AML1 on a duplicated chromosome 21 in acute lymphoblastic leukemia: a study of 20 cases. Leukemia. 2003 Mar;17(3):547-53.

41. Al-Sweedan S, Altahan R. Implications of intrachromosomal amplification of chromosome 21 on outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia: Does it affect our patients too? Hematol Rep. 2019 Jun 14;11(2):7826.

42. Moorman AV, Richards SM, Robinson HM, Strefford JC, Gibson BE, Kinsey SE et al; UK Medical Research Council (MRC)/National Cancer Research Institute (NCRI) Childhood Leukaemia Working Party (CLWP). Prognosis of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21). Blood. 2007 Mar 15;109(6):2327-30.

43. Olsson L, Johansson B. Ikaros and leukaemia. Br J Haematol. 2015 May;169(4):479-91.

44. Stanulla M, Dagdan E, Zaliova M, Möricke A, Palmi C, Cazzaniga G et al ; TRANSCALL Consortium; International BFM Study Group. IKZF1plus Defines a New Minimal Residual Disease-Dependent Very-Poor Prognostic Profile in Pediatric B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2018 Apr 20;36(12):1240-1249.

45. Starý J, Zuna J, Zaliova M. New biological and genetic classification and therapeutically relevant categories in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. F1000Res. 2018 Sep 28;7:F1000 Faculty Rev-1569.

46. Shiraz P, Payne KJ, Muffly L. The Current Genomic and Molecular Landscape of Philadelphia-like Acute Lymphoblastic Leukemia. Int J Mol Sci. 2020 Mar 22;21(6):2193.

47. Frisch A, Ofran Y. How I diagnose and manage Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2019 Nov;104(11):2135-2143.

48. Tasian SK, Loh ML, Hunger SP. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2017 Nov 9;130(19):2064-2072.

49. Kager L, Lion T, Attarbaschi A, Koenig M, Strehl S, Haas OA, Dworzak et al; Austrian BFM Study Group. Incidence and outcome of TCF3-PBX1-positive acute lymphoblastic leukemia in Austrian children. Haematologica. 2007 Nov;92(11):1561-4.

50. Jeha S, Pei D, Raimondi SC, Onciu M, Campana D, Cheng C et al. Increased risk for CNS relapse in pre-B cell leukemia with the t(1;19)/TCF3-PBX1. Leukemia. 2009 Aug;23(8):1406-9.

51. Jeha S, Pei D, Choi J, Cheng C, Sandlund JT, Coustan-Smith E et al. Improved CNS Control of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Without Cranial Irradiation: St Jude Total Therapy Study 16. J Clin Oncol. 2019 Dec 10;37(35):3377-3391.

52. Mroczek A, Zawitkowska J, Kowalczyk J, Lejman M. Comprehensive Overview of Gene Rearrangements in Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia. Int J Mol Sci. 2021 Jan 15;22(2):808.

53. Hofmans M, Suciu S, Ferster A, Van Vlierberghe P, Mazingue F, Sirvent N et al. Results of successive EORTC-CLG 58 881 and 58 951 trials in paediatric T-cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Br J Haematol. 2019 Sep;186(5):741-753.

54. Hefazi M, Litzow MR. Recent Advances in the Biology and Treatment of T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2018 Aug;13(4):265-274.

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.

Eventos trombóticos asociados a la quimioterapia en Leucemia Linfoblástica

Aguda Thrombotic events associated with chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia

Casanovas, Alejandra P.

Hospital de Niños Dr Pedro de Elizalde

alecasanovas@hotmail.com

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 505-510
Octubre 2021

Palabras claves: trombosis, leucemia linfoblástica aguda, pediatría.

Keywords: thrombosis, acute lymphoblastic leukemia, pediatric.

Los eventos trombóticos (ET) así como el cáncer infantil son dos situaciones poco frecuentes en la edad pediátrica. El cáncer tiene una incidencia en pediatría de aproximadamente 1350 casos por año en Argentina, siendo la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) la patología más frecuente, con un promedio de 503 pacientes nuevos por año entre los años 2000 y 2019 [1]. Con respecto a los ET en este grupo etario, haciendo referencia a registros internacionales, se ha reportado una cifra anual de 0,07 casos/10^4 en población pediátrica general y de 5,3 casos/10^4 en niños de 1 mes a 18 años en pacientes internados (Registro Canadá), mientras que en el Registro Alemán la incidencia anual es de 0,14/10^4 en población pediátrica general. En Estados Unidos la tasa de ET global es de 4.9 niños/10^4, siendo mayor en niños menores de 2 años (10,5/10^4) y en mayores de 15 años (11,4/10^4) [2-5]. Sólo el 5 a 10% de estos eventos corresponden a ET idiopáticos, mientras que los secundarios presentan al menos dos factores de riesgo asociados, siendo el más frecuente la enfermedad cardiovascular (28%), las neoplasias y sus tratamientos (14%) y el trauma (3-5%) [6-8]. En esta oportunidad, nos enfocaremos en los ET relacionados con las neoplasias, más específicamente con las LLA.

El pronóstico de los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA ha mejorado en los últimos años, llegando al 85-90% de sobrevida a nivel internacional[9,10]. En nuestro medio la sobrevida global (SG) es un poco inferior, pero también se observa mejoría en los últimos años, registrándose una SG a 36 meses del 64% entre los años 2000 y 2005, mientras que entre el 2012 y 2016 la misma aumentó a un 72%. [1] Esto se debe a la adecuación de los tratamientos según el riesgo de los pacientes, la intensidad de los mismos y el soporte clínico. [11,12] Sin embargo, este aumento en la intensidad de los tratamientos, aumenta el riesgo de presentar complicaciones, como es el caso de los ET.

La incidencia reportada de ET en pacientes con LLA varía dependiendo del tipo de estudio, los estudios prospectivos muestran una mayor incidencia, por ejemplo en un estudio retrospectivo donde se evaluaron 1100 niños con ET tratados según el protocolo Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) la incidencia fue del 1,7% [13], mientras que un estudio prospectivo la incidencia fue del 14,3% [14]. Otra variable donde se observa diferencia es la búsqueda de ET asintomáticos, como sucede en el estudio PARKAA [15] donde al ser uno de sus objetivos conocer la prevalencia de

ET, se estudiaron sistemáticamente todos los pacientes que entraron al estudio, encontrando una prevalencia de 36,7% (22/60), de estos solo 3 presentaron síntomas (5%). Por lo tanto, la incidencia de ET en pacientes con LLA se encuentra entre 1-37%.

En un metaanálisis que incluyó 17 trabajos prospectivos con un total de 1752 pacientes se observó que el 5,2% correspondió a ET sintomáticos. De estos 91 eventos, el 53,8% se ubicaban en SNC [16]. La tasa de mortalidad asociada a los ET es del 6,4% [16,17] y las complicaciones a largo plazo incluyen deficiencias neurológicas o cognitivas persistentes en el 50% de los casos mientras que un 20% de los pacientes presenta trastornos severos en la calidad de vida [18]. En aquellos pacientes que presentan ET asociadas a catéter (4-5%) la incidencia de síndrome post trombótico llega hasta el 68% [19].

En condiciones normales, la proteína C, una serina plasmática dependiente de la vitamina K, se convierte en su forma activa mediante la trombina y la trombomodulina, actuando de esta forma como un inhibidor de la coagulación a través de la inactivación de los factores Va y VIIIa. La proteína S es una glicoproteína, cofactor de la proteína C y circula en una forma activa (libre) y en un complejo inactivo unida mediante una proteína al complejo C4b. La Antitrombina (AT) es una glicoproteína producida por el hígado, un inhibidor miembro de la familia de las serinas proteasas. Es el principal anticoagulante fisiológico que neutraliza a la trombina y a los factores Xa, IXa y XIa irreversiblemente formando complejos, reacción acelerada por la heparina o por sulfato de heparina en superficies endoteliales. La concentración plasmática de dímero D (productos de degradación de fibrina) sirve como marcador específico de la activación de la coagulación y sistema fibrinolítico.

La fisiopatología de la trombosis en los pacientes con enfermedades oncológicas es compleja. Una combinación de la enfermedad en sí, esteroides, quimioterapia y la depleción profunda de asparagina por el uso de L-Asparaginasa (L-ASA) genera una multiplicidad de efectos sobre el sistema de coagulación, anticoagulantes, fibrinógeno, fibrinólisis, plaquetas y endotelio vascular. El resultado es un cambio neto en el equilibrio hemostático hacia la trombosis [20]. A esto hay que agregarle otros factores de riesgo como internaciones con inmovilización prolongada, infecciones y la presencia de catéteres venosos.

Factores de riesgo:

- Cambios propios de la enfermedad: la enfermedad en sí induce cambios en la hemostasia incluso antes de iniciar el tratamiento. Se encontraron niveles elevados de los factores VIII, IX, von Willebrand, alfa-2-macroglobulina, mientras que la precalicreina, y los factores XIIIa y XIIIs junto con inhibidores naturales de la coagulación, como la proteína C, se encontraban disminuidos [21]. El efecto neto de estos cambios promueven la hipercoagulabilidad, mientras que al reducirse la firmeza del coágulo y al aumentar la fibrinólisis, se puede preservar el equilibrio hemostático antes del inicio de los protocolos de quimioterapia.
- Quimioterapia: el tratamiento con agentes quimioterápicos puede afectar la coagulación directamente por afectación de las proteínas hemostáticas, causando daño endotelial o a través de otras complicaciones como por ejemplo las infecciones por inmunosupresión. A su vez, la lisis de las células tumorales aumentan la expresión y la activación del Factor Tisular. También se ha encontrado que ciertos quimioterápicos activan directamente a las plaquetas y al factor tisular monocito-macrófago [22-24].

  L-Asparaginasa: es una enzima derivada de bacterias (manipulación de la cepa HAP de la Escherichia coli la nativa, y de la Erwinia chrysanthemi para la Erwinasa), conduce a una rápida depleción del pool de asparagina extracelular dando como resultado la inhibición de la síntesis de proteínas, esta falta de producción de determinadas proteínas es la responsable de las principales toxicidades del tratamiento con L-ASA, incluida las anomalías hemostáticas [25]. Se ha demostrado que la L-ASA causa supresión de anticoagulantes naturales (AT, proteína C y proteína S), y esta reducción, especialmente AT, es la principal responsable del estado protrombótico asociado a esta medicación [26,27].

  En el metaanálisis previamente mencionado, se encontró una diferencia no estadísticamente significativa entre el uso de Erwinia y E coli-Asparaginasa, a favor de la primera, por lo tanto, no habría diferencia en la incidencia de ET según el tipo de L-ASA utilizada [16,27]. Sin embargo, diferentes preparaciones comerciales muestran dife-

rente vida media de la L-ASA, prolongando los períodos de alteraciones en la hemostasia. Con respecto a las dosis y al tiempo de aplicación, se observó que a menor dosis de L-ASA, mayor número de ET (entre 5000-6000U/m2 vs. 10000-25000U/m2) y también presentaban mayor incidencia de ET los que recibían más de 9 días de tratamiento con esta droga. No hubo diferencias entre los que la recibían de 2 a 3 veces por semana con los que la recibían diariamente [16].

Corticosteroides (CTC): estos aumentan el riesgo de trombosis al aumentar la producción de factores procoagulante FXII, FXI, FIX, FX, FVIII, FVII, FV y FII, así como inhibidores de la proteólisis, como el PAI-I y la antiplasmina. Los CTC también provocan una disminución de proteínas fibrinolíticas, tPA y plasminógeno, lo que lleva a un cambio a favor de la hipercoagulabilidad [29]. Ulrike y col. [30] demostraron que la dexametasona puede tener algún papel protector en la terapia de inducción en comparación a la prednisona para el desarrollo de ET, lo que ilustra cómo los cambios en los protocolos plantean diferentes riesgos de trombosis.

Uso concomitante de CTC y L-ASA: en dos estudios donde se administraron las drogas de manera no concomitante durante la inducción, ocurrió un solo ET (IR 4,2%), mientras que en la población que lo recibió de manera conjunta fue de 5,3% (p=0,55) [16]

Antraciclinas: el riesgo de presentar un ET fue menor en pacientes que no recibieron antraciclinas vs. los que sí (2,7% vs 6,1%, p=0,005) [16]

Metotrexato: el tratamiento con metotrexato produce, como es sabido, déficit de folatos a nivel intracelular. Esto provoca la inhibición de la metilación de la homocisteína, que conduce a un aumento de los niveles de homocisteína, promoviendo el riesgo de trombosis.

- Anticoagulantes naturales: un estudio realizado en la Universidad Ain Shams, de Egipto, evaluó los niveles de AT, proteína C, proteína S, y dímero D en 60 niños con LLA y los comparó con 30 controles sanos. El seguimiento de los pacientes fue durante 12 meses para detectar complicaciones trombóticas. Se evaluó la relación entre estos anticoagulantes naturales y el desarrollo de complicaciones trombóticas. La AT, proteína C y proteína S fueron significativamente más bajas (p<0,001) con dímero D elevado (p<0,001) en pacientes con LLA en comparación con los del grupo de control. La incidencia de complicaciones trombóticas fue del 16,7%. Los pacientes con complicaciones trombóticas tenían valores significativamente menores de AT, proteína C, proteína S y recuento de plaquetas, mientras que la edad, el recuento total de leucocitos y el dímero D eran mayores en comparación con aquellos sin trombosis (p0,05). Los pacientes sometidos a quimioterapia tenían menor AT, niveles de proteína C y proteína S con mayor dímero D en comparación con los pacientes recién diagnosticados no tratados (p<0,05). AT y proteína C se correlacionaron positivamente (r=0,573; p=0,002), mientras que ambos fueron negativos correlacionados con el dímero D (p<0,001). Todo está asociado con un estado de hipercoagulabilidad, que puede atribuirse al trastorno hemostático debido al aumento de trombina, indicada por el dímero D elevado en asociación con una disminución de los anticoagulantes naturales AT, proteína C y proteína S [31].
- Trombofilia: en el estudio PARKAA, ningún niño con ET presentó factor V Leiden o mutación del gen de protrombina 20201A, y cuatro de ocho niños que presentaron ET tenían anticuerpos antifosfolípidos [15]. En un estudio que se está llevando a cabo en Canadá, datos preliminares muestran un 15%de incidencia acumulativa de ET y una alta prevalencia de defectos protrombóticos en la población en estudio [32]. En el meta análisis previamente mencionado, se describen defectos genéticos en 557 niños (5 estudios). Se observaron 31 eventos en 113 pacientes afectados por al menos un factor de riesgo genético protrombótico (mutación del factor V de Leiden, variante del del gen de la protrombina 20210, genotipo TT677 de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), deficiencia de proteína C, proteína S, antitrombina, lipoproteína elevada) [16].
- Grupo sanguíneo: en el estudio realizado en Canadá se menciona una comunicación oral sobre un estudio retrospectivo de niños tratados con el protocolo DFCI ALL Consortium (n = 523), donde el grupo sanguíneo no 0 fue identificado como un factor de riesgo independiente.
- Otros: dentro de los factores de riesgo para la aparición de trombosis podemos nombrar la presencia de catéteres venosos, los cuales en la ma-

yoría de los centros suele colocarse luego de la inducción, justamente para disminuir el riesgo de trombosis, entre otras cosas.Un metanálisis de 11 estudios encontró que los catéteres centrales insertados periféricamente se asociaron con un riesgo 2,5 veces mayor de ET que los catéteres venosos de inserción central [33]. Se observó que los accesos venosos externos tenían un mayor riesgo de ET que los implantables [34].

El uso de anticonceptivos orales (ACO) en las adolescentes aumenta el riesgo de ET. En una encuesta llevada a cabo en el Reino Unido, el 92% de los médicos los suspende los ACO, un 71% de los encuestados indicaría una droga alternativa para inhibir el ciclo en el caso de alteraciones menstruales. De estos, el 95% respondió que indicaría noretisterona como alternativa y recomendaría un método de barrera. Un solo centro reportó el uso de análogos de la GnRh [35].

Debido a las internaciones prolongadas, sobre todo en pacientes adolescentes obesos, el riesgo de ET es mucho mayor.

La inmunosupresión que produce el tratamiento predispone a las infecciones, siendo estas también un factor predisponente para los ET.

En un estudio holandés, los pacientes mayores de 12 años presentaron mayor riesgo ET [36].

Tratamiento

En 2012, el American College of Chest Physicians publicó las últimas actualizaciones sobre el tratamiento de la trombosis en niños [37]. Recomienda 3 meses de anticoagulación para ET venosos asociados con cáncer seguidos de 6 meses de terapia si no se ha producido la resolución del coágulo. La profilaxis debe continuar siempre que alguno de los siguientes factores de riesgo estén presentes: cáncer activo, presencia de catéter venoso y quimioterapia. La droga de elección para el tratamiento de los ET es la heparina de bajo peso molecular (HBPM). Los niveles recomendados de anti-Xa 4 horas después de la dosis se encuentran entre 0,5-1 UI / ml. Ante la necesidad de intervenciones, como cirugía, punción lumbar y aspiración de médula ósea, se debe interrumpir el tratamiento entre 12 y 24 horas previas al procedimiento. Cabe señalar que todos los pacientes son propensos a la trombocitopenia como resultado de la quimioterapia o de la enfermedad activa que los hace más susceptibles al sangrado. Por lo tanto, debe interrumpirse el tratamiento con HBPM cuando el recuento de plaquetas se encuentra por debajo de 20.000/mm².

Prevención

Hasta el día de la fecha, no existen estrategias claras para prevenir los ET en los pacientes con LLA. PARKAA [38] fue un estudio abierto, aleatorizado, controlado en niños con LLA tratados con L-ASA. Estos fueron aleatorizados para recibir infusiones de antitrombina o ningún tratamiento. Todos los ET fueron confirmados mediante venografía bilateral, ecografía, ecocardiografía y resonancia magnética. La incidencia de trombosis en pacientes tratados con antitrombina fue del 28% (IC del 95%: 10-46%), en comparación con el 37% (95%IC 24-49%) en la rama no tratada. Ocurrieron dos hemorragias menores en pacientes de la rama de los pacientes tratados, pero no se consideraron relacionadas con la antitrombina. Este estudio llegó a la conclusión de que el concentrado de antitrombina muestra una tendencia a la eficacia y seguridad.

Un estudio Holandés [36] analizó retrospectivamente a los pacientes menores de 18 años tratados con el protocolo DCOG ALL-9 y ALL-10 para evaluar el efecto del plasma fresco congelado (PFC) en la incidencia de los ET. En total, 18/205 pacientes desarrollaron ET (8,8%; intervalo de confianza [IC] del 95%:4,9-12,7%). Todos los pacientes que presentaron ET, lo hicieron luego de la administración de asparaginasa. En total, 82/205 pacientes (40%) recibieron PFC. La suplementación con PFC no previno el ET ni alteró los niveles plasmáticos de AT o fibrinógeno.

En el año 2018, los resultados de THROMBOTECT [39] fueron publicados. Este estudio de 26 centros pediátricos en Alemania y Suiza comparó la eficacia y la seguridad del uso de la heparina no fraccionada en dosis bajas, HBPM profiláctica y antitrombina adaptada a la actividad en la prevención de ET sintomáticos (n=949, entre 1 y 18 años) en pacientes con LLA. Se encontró que la Antitrombina o HBPM utilizada de manera profiláctica redujo significativamente los ET, y que la incidencia de hemorragia mayor fue baja y no diferente entre grupos. Por lo tanto, los autores concluyeron que se puede recomendar la tromboprofilaxis para niños y adolescentes con LLA durante la quimioterapia de inducción.

A pesar de estos resultados, muchas familias se rehusaron a participar debido a la necesidad de utilizar la vía subcutánea para la administración de la HBPM. Surge con esto la necesidad de contar con otras opciones

terapéuticas. El estudio PREVAPIX-ALL [40] es un estudio multicéntrico, aleatorizado, open-label para evaluar la eficacia y seguridad de la tromboprofilaxis con apixaban en el contexto de la administración de L-ASA en pacientes pediátricos con LLA de reciente diagnóstico. El Apixaban es un potente inhibidor oral reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa y no requiere ATP para la actividad antitrombótica. Este estudio se encuentra abierto y finalizará el reclutamiento de pacientes a finales de este año.

Conclusión

Los ET en pacientes con LLA ocurren por la interacción de varios factores de riesgo, entre ellos el estado procoagulante desencadenado por la leucemia en sí, la presencia de catéteres y la acción de la quimioterapia. La sospecha y el diagnóstico precoz junto con un tratamiento adecuado pueden prevenir la morbilidad y la mortalidad futuras. Para esto se necesita tener un alto índice de sospecha, como así también tener presentes los factores de riesgo modificables para disminuir el riesgo de ET. La profilaxis con anticoagulación podría estar indicada en casos seleccionados. Se necesitan más estudios prospectivos para validar las recomendaciones sobre diagnóstico y tratamiento de esta complicación.

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

Bibliografía

1. Moreno F. Registro Oncopediátrico Argentino. Tendencia de Incidencia 2000-2019: 0-14 años. Descripción Epidemiológica: 15-19 años. Supervivencia a 5 y 10 años 2005-2014.Tendencia de Supervivencia Secular: 2000-05, 2006-11 y 2012-16. Segundos Tumores. Descripción Epidemiológica COVID 19. Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer; 2021. Available from: https://bancos.salud.gob.ar/recurso/registro-oncopediatrico-argentino-resultados-2000-2019-20-anos
2. Andrew M, David M, Adams M et al. Venous Thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. Blood. 1994; 83: 1251-1257.
3. Gibson BE, Chalmers EA, Bolton-Maggs P et al. Thromboembolism in childhood: a prospective two-year BPS study in the United Kingdom. Br J Haematol. 2004; 125 (suppl 1): 1.
4. 4- Nowak-Göttl U, von Kries R, Gobel U. Neonatal symtomatic thromboembolism in Germany: two year survey. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1997; 76: F163-F167.
5. van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. J Pediatr. 2001; 139:676-681.
6. Goldenberg NA, Bernard TJ. Venous thromboembolism in children. Pediatr Clin North Am. 2008; 55: 305-322.
7. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141 (2 Suppl): 737S-810S.
8. Goldenberg NA, Bernard TJ. Venous thromboembolism in children. Hematol Oncol Clin N Am. 2010; 24: 151-16.
9. Gatta G, Botta L, Rossi S et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCARE-5–a population-based study. Lancet Oncol. 2014;15:35-47.
10. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. Cancer Treat Rev. 2010;36:277-85.
11. Pieters R, de Groot-Kruseman H, Van der Velden V et al. Successful therapy reduction and intensification for childhood acute lymphoblastic leukemia based on minimal residual disease monitoring: study ALL10 from the Dutch Childhood Oncology Group. J Clin Oncol. 2016;34:2591-601.
12. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Clin N Am. 2015;62:61-73.
13. A.H. Sutor, V. Mall, K.B. Thomas, Bleeding and thrombosis in children with ALL treated according to the ALL-BDM-90 protocol, Klin. Padiatr. 211 (1999) 201–204.
14. W. Korte, A. Feldges, C. Baumgartner, S. Ullmann, V. Niederer, L. Schmid, Increased thrombin generation during fibrinogen and platelet recovery as an explanation for hypercoagulability in children with L-asparaginase therapy for ALL or NHL: a preliminary report, Klin. Padiatr. 206 (1994) 331–333.
15. Mitchell LG, Andrew M, Hanna K, Abshire T, Halton J, Anderson R, Cherrick I, Desai S, Mahoney D, McCuster P, Wu J, Dahl G, Chait P, de Veber G, Lee KJ, Mikulis D, Ginsberg J, Way C; Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase Group (PARKAA). A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase: results of the Prophylactic Antithrombin Replacement in Kids with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Asparaginase (PARKAA) Study. Cancer. 2003 Jan 15;97(2):508-16. doi: 10.1002/cncr.11042. PMID: 12518376.
16. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a metaanalysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. Blood. 2006;108(7):2216-2222.
17. Klaassen I, Lauw M, van de Wetering M et al. Children treated for Acute Lymphoblastic Leukemia with Low-molecular weight heparin: a multicentre randomized controlled trial. BMC Pediatrics. 2017;17:122-129.
18. Friefeld SJ, Westmacott R, Macgregor D, Deveber G. Predictors of quality of life in pediatric survivors of arterial ischemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis. J Child Neurol. 2011;26:1186-92.
19. Goldenberg NA, Donadini MP, Kahn SR et al. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. Haematologica. 2010;95:1952.
20. Truelove E, Fielding AK, Hunt BJ. The coagulopathy and thrombotic risk associated with L-asparaginase treatment in adults with acute lymphoblastic leukaemia. Leukemia. 2013; 27(3):553-559.

21. L.G. Mitchell, J.M. Halton, P.A. Vegh, R.D. Barr, T. Venneri, K.M. Pai, M.E. Andrew, Effect of disease and chemotherapy on hemostasis in children with acute lymphoid leukemia, Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 16 (1994) 120–126.

22. U.H. Athale, A.K. Chan, Thromboembolic complications in pediatric hematologic malignancies, Semin. Thromb. Hemost. 33 (2007) 416–426 (Review).

23. P.J. Mills, B. Parker, V. Jones, K.A. Adler, C.J. Perez, S. Johnson, M. Cohen-Zion, M. Marler, G.R. Sadler, J.E. Dimsdale, S. Ancoli-Israel, The effects of standard anthracycline-based chemotherapy on soluble ICAM-1 and vascular endothelial growth factor levels in breast cancer, Clin. Cancer Res. 10 (2004) 4998–5003.

24. G.I. Togna, A.R. Togna, M. Franconi, L. Caprino, Cisplatin triggers platelet activation, Thromb. Res. 99 (2000) 503–509.

25. Muller HJ, Boos J. Use of L-asparaginase in childhood ALL. Crit Rev Oncol Hematol. 1998;28:97–113.

26. Mitchell L, Hoogendoorn H, Giles PV, Andrew M. Increased endogenous thrombin generation in children with acute lymphoblastic leukemia: risk of thrombotic complications in L'Asparginase-induced antithrombin III deficiency. Blood. 1994;83:386–91.

27. Andrew M, Brooker L, Mitchell L. Acquired antithrombin III deficiency secondary to asparaginase therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood Coagul Fibrinolysis. 1994;5(1):S24–36.

28. Athale UH, Chan AK. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Part 1. Epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Thromb Res. 2003;111:12531. 122: 826-30.

29. U. Nowak-Göttl, A. Heinecke, R. von Kries, W. Nürnberger, N. Münchow, R. Junker, Thrombotic events revisited in children with acute lymphoblastic leukemia: impact of concomitant Escherichia coli asparaginase/prednisone administration, Thromb.Res. 103 (2001) 165–172.

30. U. Nowak-Göttl, E. Ahlke, G. Fleischhack, D. Schwabe, R. Schobess, C. Schumann, R. Junker, Thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia (BFM protocols): prednisone versus dexamethasone administration, Blood 101 (2003) 2529–2533.

31. Athale UH, Laverdiere C, Nayiager T, Delva YL, Foster G, Thabane L, Chan AK. Evaluation for inherited and acquired prothrombotic defects predisposing to symptomatic thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia: a protocol for a prospective, observational, cohort study. BMC Cancer. 2017 May 4;17(1):313. doi: 10.1186/s12885-017-3306-5. PMID: 28472942; PMCID: PMC5418710.

32. Ismail MM, Hamed GM. Activity levels of natural anticoagulant proteins in childhood acute lymphoblastic leukemia: relation to thromboembolic complications and treatment. Blood Coagul Fibrinolysis. 2017 Jan;28(1):1-7. doi: 10.1097/MBC.0000000000000521. PMID: 26825627.

33. W. Saber, T. Moua, E.C. Williams, M. Verso, G. Agnelli, S. Couban, A. Young, M. De Cicco, R. Biffi, C.J. van Rooden, M.V. Huisman, D. Fagnani, C. Cimminiello, M. Moia, M. Magagnoli, S.P. Povoski, S.F. Malak, A.Y. Lee, Risk factors for catheterrelated thrombosis (CRT) in cancer patients: a patient-level data (IPD) meta-analysis of clinical trials and prospective studies, J. Thromb. Haemost. 9 (2011)312–319.

34. T.W. McLean, C.J. Fisher, B.M. Snively, A.R. Chauvenet, Central venous lines in children with lesser risk acute lymphoblastic leukemia: optimal type and timing of placement, J. Clin. Oncol. 23 (2005) 3024–3029.

35. Biss TT, Payne JH, Hough RE, Grainger JD, Macartney C, Sibson KR, Chalmers EA. Strategies to Prevent and Manage Thrombotic Complications of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Young People Vary Between Centers in the United Kingdom. J Pediatr Hematol Oncol. 2016 Apr;38(3):221-6. doi: 10.1097/MPH.0000000000000538. PMID: 26907659.

36. Klaassen ILM, Zuurbier CCM, Hutten BA, van den Bos C, Schouten AYN, Stokhuijzen E, van Ommen CH. Venous Thrombosis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated on DCOG ALL-9 and ALL-10 Protocols: The Effect of Fresh Frozen Plasma. TH Open. 2019 Apr 24;3(2):e109-e116. doi: 10.1055/s-0039-1688412. PMID: 31249990; PMCID: PMC6524923.

37. P. Monagle, A.K.C. Chan, N.A. Goldenberg, R.N. Ichord, J.M. Journeycake, U. Nowak-Göttl, S.K. Vesely, Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, Chest 141 (2012) e737S–e801S.

38. Mitchell L, Andrew M, Hanna K, Abshire T, Halton J, Wu J, Anderson R, Cherrick I, Desai S, Mahoney D, McCusker P, Chait P, Abdolell M, de Veber G, Mikulis D. Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving l-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study. Thromb Haemost. 2003 Aug;90(2):235-44. doi: 10.1160/TH02-11-0283. PMID: 12888870.

39. Greiner J, Schrappe M, Claviez A, et al. THROMBOTECT - a randomized study comparing low molecular weight heparin, antithrombin and unfractionated heparin for thromboprophylaxis during induction therapy of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. Haematologica 2018. Doi: haematol.2018.194175

40. O'Brien SH, Li D, Mitchell LG, Hess T, Zee P, Yee DL, Newburger JW, Sung L, Rodriguez V. PREVAPIX-ALL: Apixaban Compared to Standard of Care for Prevention of Venous Thrombosis in Paediatric Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL)-Rationale and Design. Thromb Haemost. 2019 May;119(5):844-853. doi: 10.1055/s-0039-1679938. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30861550.

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 citometría de flujo para la histiocitosis de células de Langerhans, una herramienta desde la investigación traslacional

Flow cytometry for Langerhans cell histiocytosis, a translational research tool

Olexen, Cinthia Mariel[1,2]; Rosso, Diego Alfredo[2,3,4]; Nowak, Wanda [2]; Fortunati, Daniela[4]; Errasti, Andrea Emilse[2]; Carrera Silva, Eugenio Antonio[1]

[1] Instituto de Medicina Experimental (IMEX), Academia Nacional de Medicina-CONICET, Buenos Aires (1425), Argentina
[2] Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires (1121), Argentina.
[3] Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires, Argentina
[4] Hospital de Clínicas General San Martin, Departamento de Pediatría, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires (1121), Argentina.

cinthia.olexen@gmail.com

HISTIOCITOSIS Y SINDROME HEMOFAGOCITICO

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 511-515
Octubre 2021

Palabras claves: histiocitosis,
citometría,
células circulantes CD207+/CD1a+.

Keywords: histiocytosis,
flow cytometry,
CD207+/CD1a+ circulating cells.

Introduction

Las células de Langerhans son las células presentadoras de antígenos por excelencia de la piel. Son células dendríticas derivadas de precursores mieloides que forman parte del sistema mononuclear fagocítico. Las células de Langerhans componen la barrera inmunológica de la piel, cuya función principal es la captación, el procesamiento, y la migración y presentación de antígenos a los linfocitos en los ganglios linfáticos locales. Fenotípicamente se caracterizan por expresar niveles elevados de CD1a y CD1c, ambas moléculas involucradas en la presentación de antígenos lipídicos, y Langerina o CD207, directamente involucrada en la formación de los gránulos de Birbeck, estructuras citoplasmáticas características de este tipo celular[(1)].

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una patología inflamatoria con características neoplásicas, definida por la expansión e invasión sistémica de células con atributos propios de las células de Langerhans de la piel. Las lesiones exhiben un infiltrado de células mieloides patológicas con niveles variables de CD207 (Langerina) y CD1a acompañadas de un ambiente inflamatorio, presentando diferentes grados de compromiso con particular afinidad al hueso, piel, pulmón y ganglios[(2)]. La HCL es una enfermedad principalmente pediátrica. La incidencia reportada es de entre 2,6 a 8,9 casos por millón de niños menores de 15 años, con una edad media al diagnóstico de 3 años[(3,4)]. En Argentina,

la HCL afecta a un niño cada 200.000 habitantes, registrándose entre 40 a 60 casos nuevos por año[5]. La patología presenta un espectro clínico con lesiones en un solo órgano (HCL unisistémica) hasta presentaciones diseminadas involucrando dos o más órganos (HCL multisistémica), siendo potencialmente letal[6].

La etiología de la enfermedad es aún incierta y el debate científico se sitúa entre la transformación maligna de precursores mieloides, o una respuesta inmune exacerbada[7,8]. La evidencia actual condujo a una reformulación de la hipótesis sobre el origen de los histiocitos patológicos, planteando dos modelos que no necesariamente son mutuamente excluyentes: por un lado, un modelo inflamatorio el cual postula que, ante ciertos estímulos inflamatorios, los precursores mieloides de circulación reciben señales para migrar a los tejidos y diferenciarse en células patológicas dando origen a las lesiones[9]; y un modelo de diferenciación de precursores mieloides "mal direccionado" (del inglés "*misguided*"), que apoyan un origen neoplásico, el cual propone que el grado de diferenciación del precursor mieloide en el que ocurren mutaciones BRAF V600 y en proteínas de la vía MAPK[10,11] define la extensión (destino y localización tisular) y la severidad de la enfermedad[12].

Actualmente se sostiene la hipótesis en la cual las células CD207$^+$CD1a$^+$ patológicas presentes en los diferentes tejidos tendrían un origen mononuclear mieloide[13]. En condiciones homeostáticas, las células mononucleares circulantes no expresan marcadores CD207$^+$ o CD1a$^+$, sin embargo, se ha demostrado que monocitos y precursores de células dendríticas humanas cultivadas in vitro con citoquinas específicas (TGFβ, TSLP y BIMP7) adquieren un fenotipo similar a las células de Langerhans, evidenciándose como plausibles precursores mieloides de las lesiones en HCL[2,14]. En el mismo sentido, se ha demostrado la presencia de células circulantes del sistema mononuclear fagocítico que son BRAFV600E$^+$ en pacientes con HCL[15,16].

En la última década, la citometría de flujo multiparamétrica se ha convertido en una herramienta poderosa e indispensable para diferenciar entre inmunofenotipos de células normales y células patológicas circulantes en sangre periférica. La implementación de nuevos anticuerpos y novedosas estrategias de análisis de *machine learning* ha permitido constituir la base de la detección mínima de enfermedad, posicionando a la citometría de flujo como un instrumento fundamental en el diagnóstico de numerosas neoplasias hematológicas[17]. En el contexto de la HCL, ante estímulos inflamatorios como uno de los factores iniciadores de las lesiones, las células CD207$^+$ y sus precursores podrían encontrarse circulando en la sangre periférica de pacientes con HCL activa. Con base en esta premisa, decidimos evaluar la presencia de células CD207$^+$ y CD1a$^+$ circulantes en el compartimento mieloide de pacientes con HCL por citometría de flujo.

Detección de células mononucleares mieloides CD207+ CD1a+ circulantes en sangre periférica de pacientes con HCL

Evaluamos el compartimiento mieloide circulante de las células mononucleares de sangre periférica en pacientes con HCL activos, en remisión y controles sanos. Para ello, de cada paciente se obtuvieron muestras de sangre periférica a partir de las cuales se aislaron las células mononucleares y luego dichas células fueron marcadas con anticuerpos directamente conjugados para identificar las poblaciones mieloides de interés con la combinación adecuada de CD11b, CD11c, CD207 y CD1a. Estas células marcadas fueron fijadas y analizadas por citómetro de flujo. Primero, identificamos tres poblaciones mononucleares mieloides según la expresión de CD11b y CD11c, dentro de las cuales se determinó los niveles de expresión de CD207 y CD1a (Figura 1).

Este análisis nos permitió identificar y cuantificar la presencia de células mieloides CD207$^+$CD1a$^+$ circulantes en pacientes con HCL activa por citometría de flujo (ver Figura 1). Observamos incremento significativo de los porcentajes de monocitos circulantes CD11b^{alto}CD11c$^+$CD207$^+$, CD11b^{bajo}CD11c^{bajo}CD207$^+$, y células dendríticas CD11b^{bajo}CD11c^{alto}CD207$^+$ en los pacientes con HCL activa (AD) comparados con pacientes con HCL no activos (NAD) y controles (Figura 2).

Asimismo, se evaluó la presencia de células mieloides CD207$^+$ o CD1a$^+$ en circulación en pacientes con otras patologías inflamatorias estrechamente relacionadas con la HCL como el xantogranuloma juvenil diseminado, las cuales dieron resultados negativos, confirmando la especificidad del ensayo.

La detección de células mieloides que expresan niveles variables de los marcadores específicos de células

de Langerhans CD207 y CD1a en circulación mediante citometría de flujo representa un importante avance en la caracterización de la HCL y constituye una nueva herramienta con un enorme potencial para el seguimiento y pronóstico de la enfermedad.

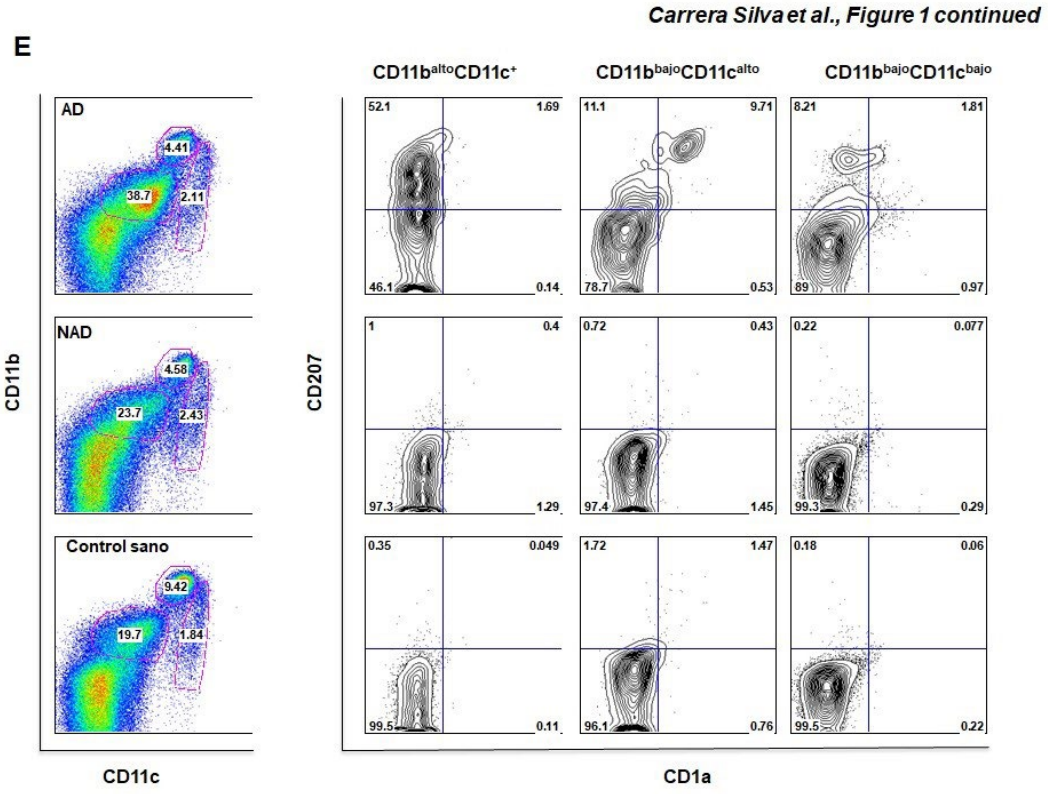


Figura 1. *Dotplots* representativos de la estrategia de *gating* utilizada para discriminar las poblaciones de monocitos y células dendríticas en las células mononucleares de sangre periférica con los marcadores CD11b y CD11c. La expresión de CD207 y CD1a se evaluó en monocitos circulantes CD11^{balto}CD11c^{+}, CD11b^{bajo}CD11c^{bajo} y células dendríticas CD11b^{bajo}CD11c^{alto} como se puede observar en los plots de densidad, donde se expresan también los respectivos porcentajes de las células CD207^{+} y CD1a^{+}. Adaptado de Carrera Silva et al., Blood 2017[2]

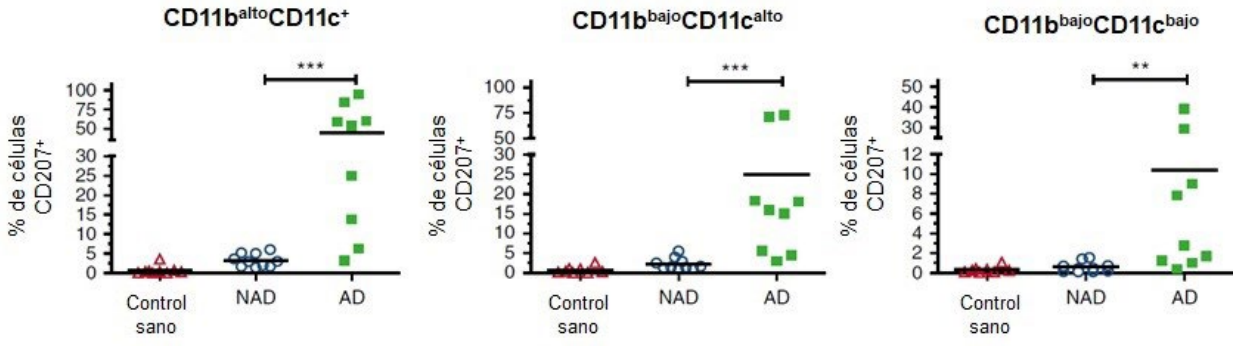


Figura 2. Datos independientes de los porcentajes de células CD207^{+} en las tres poblaciones mieloides analizadas. Se puede observar diferencias significativas entre el grupo de pacientes con HCL activa (AD; n=9), el grupo de pacientes con HCL no activa (NAD, n=10) y controles sanos (n=9). ** p<0.1 , *** p<0.001. Adaptado de Carrera Silva et al., Blood 2017[2]

Perspectivas de un método rápido para testear la presencia de células CD207$^+$ CD1a$^+$ circulantes en HCL

Recientemente describimos por primera vez la presencia de células circulantes CD207$^+$/CD1a$^+$ en pacientes con HCL y enfermedad activa, partiendo de células mononucleares de sangre periférica[2]. Dado el posible potencial pronóstico de estos avances, continuamos nuestros estudios con el objetivo de poner a punto un método de detección rápida de células circulantes CD1a$^+$/CD207$^+$ por citometría de flujo, partiendo de pequeños volúmenes de sangre periférica de pacientes pediátricos con HCL, que permitirían no sólo una aplicación más simple desde el punto de vista práctico del laboratorio clínico, sino también evaluar el comportamiento y los cambios de estas células a través del tiempo. Empleamos una técnica de marcación directa sobre una pequeña muestra de sangre entera (100 µl) y marcadores del linaje mieloide y los marcadores específicos CD207 y CD1a, los cuales posteriormente son analizados por citometría de flujo. Resultados preliminares nos muestran que los controles y la mayoría de los pacientes con diagnóstico de HCL con la enfermedad en remisión resultaban negativos y era posible detectar células mononucleares mieloides circulantes con niveles variables de expresión de CD207$^+$/CD1a$^+$ según el compromiso. Estos resultados son sumamente alentadores y nos permitirían detectar células CD207$^+$/CD1a$^+$ circulantes directamente en pequeños volúmenes de sangre periférica de pacientes con HCL utilizando un panel específico de marcadores. Dicho procedimiento podría ser utilizado como una metodología de tamizaje en pacientes al momento del diagnóstico y posterior seguimiento para estudiar el comportamiento de estas células en circulación, así como sus posibles implicancias en la fisiopatología de la enfermedad y para monitoreo de la misma en el seguimiento de los pacientes.

Discusión y conclusiones

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad rara con una etiología aún no definida que se caracteriza por la migración y acumulación de histiocitos patológicos en diferentes órganos. Presenta características neoplásicas e inflamatorias, afectando en algunos casos a un solo tejido u órgano, o a múltiples tejidos y órganos al mismo tiempo, y que pueden mantenerse crónicas en el tiempo[18]. Actualmente el diagnóstico definitivo de la HCL se establece mediante inmunohistoquímica, que permite la identificación de histiocitos CD207$^+$ CD1a$^+$ S100$^+$ en las biopsias del tejido afectado[19]. En este contexto, nosotros confirmamos la presencia de poblaciones mieloides de células mononucleares de sangre periférica en circulación expresando los marcadores específicos CD207 y CD1a en pacientes con HCL activa[2].

Partiendo de esa premisa, planteamos la puesta a punto de una técnica para citometría que nos facilita la identificación las subpoblaciones mononucleares mieloides CD207$^+$/CD1a$^+$ en pacientes con HCL activa a partir de muestras pequeñas de sangre periférica como una metodología rápida y sensible. La detección rápida de las células patológicas en circulación nos permitiría realizar el seguimiento de los pacientes con HCL y evidenciar la presencia de dichas células antes, durante y después de la aparición de las lesiones, durante el tratamiento y para el monitoreo en la etapa de remisión.

Proponemos que ésta puede ser una herramienta rápida, efectiva y con una invasividad mínima, que podría mejorar potencialmente la precisión del pronóstico, la detección temprana de recaídas y el seguimiento en el tiempo de la cronicidad de la patología. La detección de las células CD207$^+$/CD1a$^+$ en circulación podría integrarse, en un futuro, como un parámetro más específico en la definición de los casos de HCL[20] y correlacionarse con los valores bioquímicos asociados a la patología.

La HCL se caracteriza por ser una patología de difícil definición y seguimiento debido a la amplia variación en la presentación, el tratamiento y el pronóstico entre los individuos. La posibilidad de encontrar células CD207$^+$/CD1a$^+$ en la sangre periférica, junto con los aportes del diagnóstico clínico y los parámetros bioquímicos de rutina, representa una herramienta potencial que facilitaría el seguimiento de los pacientes antes, durante y después del tratamiento, y en las etapas de remisión.

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

Bibliografía

1. Kashem SW, Haniffa M, Kaplan DH. Antigen-Presenting Cells in the Skin. Annu Rev Immunol. 2017;35:469-99.
2. Carrera Silva EA, Nowak W, Tessone L, Olexen CM, Ortiz Wilczynski JM, Estecho IG et al. CD207(+)CD1a(+) cells circulate in pediatric patients with active Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2017;130(17):1898-902.
3. Stalemark H, Laurencikas E, Karis J, Gavhed D, Fadeel B, Henter JI. Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: a population-based study. Pediatr Blood Cancer. 2008;51(1):76-81.
4. Alston RD, Tatevossian RG, McNally RJ, Kelsey A, Birch JM, Eden TO. Incidence and survival of childhood Langerhans cell histiocytosis in Northwest England from 1954 to 1998. Pediatr Blood Cancer. 2007;48(5):555-60.
5. Moreno F, Chaplin MA. Resultados 2000-2016. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino. 6 ed2018.
6. Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children: History, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis. J Am Acad Dermatol. 2018;78(6):1035-44.
7. Halbritter F, Farlik M, Schwentner R, Jug G, Fortelny N, Schnoller T et al. Epigenomics and Single-Cell Sequencing Define a Developmental Hierarchy in Langerhans Cell Histiocytosis. Cancer Discov. 2019;9(10):1406-21.
8. Collin M, Bigley V, McClain KL, Allen CE. Cell(s) of Origin of Langerhans Cell Histiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am. 2015;29(5):825-38.
9. Allen CE, Li L, Peters TL, Leung HC, Yu A, Man TK et al. Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells. J Immunol. 2010;184(8):4557-67.
10. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2020;135(16):1319-31.
11. Chakraborty R, Hampton OA, Shen X, Simko SJ, Shih A, Abhyankar H et al. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis. Blood. 2014;124(19):3007-15.
12. Berres ML, Lim KP, Peters T, Price J, Takizawa H, Salmon H et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. J Exp Med. 2015;212(2):281.
13. Xiao Y, van Halteren AG, Lei X, Borst J, Steenwijk EC, de Wit T et al. Bone marrow-derived myeloid progenitors as driver mutation carriers in high- and low-risk Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2020.
14. Milne P, Bigley V, Gunawan M, Haniffa M, Collin M. CD1c+ blood dendritic cells have Langerhans cell potential. Blood. 2015;125(3):470-3.
15. Shi H, He H, Cui L, Kvedaraite E, Bian Z, Huang T et al. Transcriptomic Landscape of Circulating Mononuclear Phagocytes in Langerhans Cell Histiocytosis at Single-cell Level. Blood. 2021.
16. Lim KPH, Milne P, Poidinger M, Duan K, Lin H, McGovern N et al. Circulating CD1c+ myeloid dendritic cells are potential precursors to LCH lesion CD1a+CD207+ cells. Blood Adv. 2020;4(1):87-99.
17. Bene MC, Lacombe F, Porwit A. Unsupervised flow cytometry analysis in hematological malignancies: A new paradigm. Int J Lab Hematol. 2021;43 Suppl 1:54-64.
18. Casanovas A EG, Rosso D. Histiocitosis de células de Langerhans. Revista Argentina de Hematología. 2014;18(1):60-6.
19. Harmon CM, Brown N. Langerhans Cell Histiocytosis: A Clinicopathologic Review and Molecular Pathogenetic Update. Arch Pathol Lab Med. 2015;139(10):1211-4.
20. Donadieu J, Piguet C, Bernard F, Barkaoui M, Ouache M, Bertrand Y et al. A new clinical score for disease activity in Langerhans cell histiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2004;43(7):770-6.

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.

Leucemia mieloblástica aguda en pediatría: nueva clasificación y su impacto pronóstico

Pediatric acute myeloid leukemia: new classification and prognostic impact

Deana, Alejandra

Hospital Nacional Dr. A Posadas. Servicio Hematología y Oncología Pediátrica
Miembro de la Comisión de Leucemia Mieloblástica Aguda Grupo GATLA

adeana@intramed.net

LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 516-530
Octubre 2021

Palabras claves: leucemia mieloblástica aguda pediátrica, nueva clasificación, impacto pronóstico.

Keywords: pediatric acute myeloid leukemia, new classification, prognostic impact.

Resumen

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) pediátrica representa el 15-20% de las leucemias agudas de la infancia. La tasa de incidencia de LMA en pediatría es sustancialmente menor que en los adultos, pero las probabilidades de sobrevida a largo plazo son mayores. En las últimas décadas se ha logrado mejorar la sobrevida de estos pacientes, alrededor del 70% según los reportes internacionales en los países desarrollados. Sin embargo, las tasas de recaídas siguen siendo elevadas después del tratamiento primario.

El consenso por parte de los grupos cooperativos sobre la nueva clasificación pronóstica utilizados actualmente para la LMA pediátrica considerando los factores citogenéticos y moleculares más la respuesta al tratamiento basada en las evaluaciones de la EMR para el tratamiento adaptado al grupo de riesgo, sumado a una quimioterapia común y las pautas de soporte de clínico, son los pilares necesarios para facilitar la toma de decisiones para mejorar las tasas de sobrevida y calidad de vida óptima de los niños con LMA.

Aunque las terapias dirigidas prometen reducir la necesidad de altas dosis de agentes convencionales con una posterior disminución de la toxicidad, la eficacia de estas estrategias siguen siendo aún insuficientes.

Sólo a través de estudios colaborativos cuidadosamente realizados que permitan identificar biomarcadores de respuesta y caracterizar los mecanismos de resistencia se podrá progresar en el tratamiento de la LMA. Una de las limitantes de la mayoría de los estudios actuales es que, a pesar de la heterogeneidad de la LMA (excepto FLT3-ITD), todos los pacientes se tratan con el mismo esquema de quimioterapia, con o sin TCHP.

Por lo tanto, los futuros ensayos deberían probar los nuevos agentes sólo en aquellos pacientes que tengan más probabilidades de beneficiarse. Estos ensayos requerirán no sólo de la identificación de biomarcadores, sino también la aplicación de nuevos diseños de ensayos clínicos que permitan estudiar más eficientemente los subgrupos de pacientes definidos molecularmente.

Abstract

Pediatric acute myeloid leukemia (AML) accounts for 15-20% of childhood acute leukemias. The incidence rate of AML in pediatrics is substantially lower than in adults, but the odds of long-term survival are higher. In the last decades, the survival of these patients has been improved, around 70% according to international reports in developed countries. However, relapse rates remain high after primary treatment.

Consensus by cooperative groups on the new prognostic classification currently used for pediatric AML considering cytogenetic and molecular factors plus response to treatment based on EMR assessments for treatment tailored to the risk group, coupled with common chemotherapy and clinician support guidelines, are the necessary pillars to facilitate decision making to improve survival rates and optimal quality of life for children with AML.

Although targeted therapies promise to reduce the need for high doses of conventional agents with a subsequent decrease in toxicity, the efficacy of these strategies is still insufficient at present.

Only through carefully conducted trials that incorporate biological studies to identify biomarkers of response and characterize mechanisms of resistance will we be able to make progress in the treatment of pediatric AML. However, one limitation of most current trials is that, despite the tremendous heterogeneity of AML, all patients except those with FLT3-mutated AML, receive the same chemotherapy, with or without allo-HCT.

Future trials must therefore test new agents only in those patients who are most likely to benefit. Such trials will require not only the availability of new drugs and the identification of biomarkers but also the implementation of novel clinical trial designs that will allow us to study molecularly defined patient subgroups more efficiently.

Introducción

La leucemia aguda es la neoplasia maligna infantil más frecuente y representa casi el 35% de todos los cánceres infantiles. Se puede dividir en dos subtipos principales, como la leucemia linfoblástica aguda (LLA), que comprende el 80% y la leucemia mieloblástica aguda (LMA) que representa alrededor del 15 a 20% en pacientes pediátricos[1]. La incidencia es de 0,8 por 100.000 individuos por año según el Registro Oncohematológico Argentino (ROHA)[2]. La tasa de incidencia de la LMA en la edad pediátrica es sustancialmente menor que en los adultos, pero las probabilidades de sobrevida a largo plazo son evidentemente mejores. El pronóstico de niños con LMA ha mejorado notablemente durante las últimas décadas con tasas actuales de sobrevida alrededor de 70% en los países desarrollados[3]. Durante este período, el desarrollo de métodos diagnósticos como la citometría de flujo, la citogenética y la biología molecular al alcance de la práctica diaria, permitieron establecer una nueva estratificación de riesgo con base biológica logrando así diseñar protocolos más a medida para cada subtipo de leucemia[4].

La mayoría de los grupos cooperativos internacionales han desarrollado una estrategia de tratamiento que incluye de cuatro a cinco ciclos de quimioterapia mielosupresora intensiva, basada principalmente en antraciclinas y citarabina con o sin trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCHP). Esto, junto a los avances en materia de soporte clínico para los períodos prolongados de neutropenia, han sido los pilares fundamentales que han permitido mejorar la sobrevida global (SG) y sobrevida libre de eventos (SLE) en los niños con LMA[5].

Etiología y diagnóstico

Una serie de cambios en la célula madre precursora hematopoyética alteran el crecimiento y la diferenciación normal de las mismas. Las mutaciones de clase I son mutaciones que confieren ventajas proliferativas y/o de supervivencia, determinando la inmortalidad celular, mientras que las mutaciones de clase II perjudican principalmente la diferenciación a través de un bloqueo en la maduración. Sin embargo, la patogénesis es mucho más compleja, ya que estudios recientes han identificado nuevas alteraciones epigenéticas y mutaciones impulsoras, aparte de los grandes eventos cromosómicos ya conocidos, lo que determina la gran heterogeneidad de la LMA[6]. Una combinación de estos y otros eventos conllevan a la acumulación anormal de células mieloides inmaduras en médula ósea, seguido de una acumulación de blastos en sangres periférica. Estos blastos pueden acumularse en líquido cefalorraquídeo (LCR) o extramedular dando hipertrofia gingival, cloromas o leucemia cutis. Contrario a los adultos, la LMA pediátrica es principalmente de novo[3]. La LMA secundaria a síndrome mielodisplásico (SMD) es poco frecuente. Algunas enfermedades que afectan la línea germinal como

la anemia de Fanconi o el síndrome de Li-Fraumeni se asocian a un mayor riesgo de LMA, presentando características citogenéticas adversas y resistencia a la quimioterapia. Estos pacientes suelen tener comprometida la capacidad de recuperar la hematopoyesis normal después del tratamiento y aumento de la sensibilidad a los agentes quimioterápicos con mayor toxicidad, por lo que requieren reducción de las dosis. Del mismo modo, el síndrome de Down tiene un riesgo ciento cincuenta veces mayor de desarrollar LMA[7], con mayor sensibilidad a la quimioterapia y mejores tasas de remisión y sobrevida, siendo la reducción de la dosis el foco de tratamiento en los protocolos para este subgrupo[3-8].

La sospecha de LMA puede surgir a partir de la anamnesis y examen físico. Los signos clínicos comunes incluyen adinamia, fiebre, tendencia al sangrado, dolor óseo y articular, adenomegalias, aumento del tamaño del hígado y/o del bazo y manifestaciones cutáneas. El diagnóstico final se realiza mediante la confirmación ≥ 20% de blastos mieloides en la sangre periférica y/o médula ósea, y/o la presencia de anomalías cromosómicas bien definidas[3-9].

La tabla 1 ofrece una visión general de pruebas y procedimientos actualmente recomendados en el estudio inicial de pacientes pediátricos con sospecha de LMA[3].

En los casos con porcentajes de blastos <20%, la diferenciación entre LMA y SMD puede ser difícil. En los niños con <20% de blastos, las características moleculares adicionales como la t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1, inv16/ t(16;16)(p13.1;q22)/CBFBMYH11, t(15;17)(q22;q21)/PML-RARα y/o duplicación en tándem del gen FLT3 (FLT3-ITD) deben ser consideradas. En ausencia de estas alteraciones citogenéticas específicas de la LMA, se pueden utilizar otras técnicas para identificar las alteraciones. Sin embargo, en ausencia de estas alteraciones se necesitan repetidos aspirados de médula ósea para confirmar el diagnóstico[3].

Morfología

Inicialmente, en la LMA se utilizaba la clasificación franco-americana-británica (FAB), basada en la

Tabla 1. Pruebas y procedimientos recomendados en la evaluación inicial de pacientes pediátricos pacientes pediátricos con (sospecha de) LMA.

PROCEDIMIENTO	USO
Datos demográficos e historia clínica	Diagnóstico, riesgo inicial
Examen físico	Diagnóstico, riesgo inicial
Sangre periférica:	
Hemograma completo	Diagnóstico, riesgo inicial
Bioquímica, pruebas de coagulación	Diagnóstico, riesgo inicial
Grupo sanguíneo y factor	Diagnóstico, riesgo inicial
Serologías completas: Hepatitis A/B/C, CMV, EBV, HIV, VZV	Diagnóstico, riesgo inicial, complicaciones (a largo plazo)
Aspirado de médula ósea:	
Morfología	Diagnóstico, riesgo inicial
Inmunofenotipo	Diagnóstico, EMR
Citogenético	Diagnóstico, estratificación del tratamiento y pronóstico
Biología molecular[a]	Diagnóstico, estratificación del tratamiento (dirigido) y pronóstico
LCR:	
Recuento leucocitario	Diagnóstico
Morfología e Inmunofenotipo	Diagnóstico, tratamiento y pronóstico
Radiografía de tórax	Riesgo inicial, potenciales complicaciones
Ecografía abdominal	Riesgo inicial, potenciales complicaciones
Eco doppler cardíaco	Riesgo inicial, base para el seguimiento
Fondo de ojo	Riesgo inicial, potenciales complicaciones

Las recomendaciones de esta tabla se han adoptado de las recomendaciones de un panel internacional de expertos, publicadas por Creutzig y col(3). CMV: citomegalovirus; EBV: virus de Epstein-Barr; HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; VZV: virus de la varicela zoster. EMR: enfermedad mínima residual. a. Dependiendo de la disponibilidad de herramientas de diagnóstico en los laboratorios locales; al menos PML-RARα, RUNX1/RUNX1T1, CBFβ-MYH11, FLT3-ITD, NPM1, CEBPα y, en caso de síndrome de Down o LMA-M7: GATA1.

citomorfología y los perfiles de inmunofenotipo de los blastos. El porcentaje de infiltración de MO requerido para el diagnóstico (Clasificación FAB) es ≥ 20%. Pero la presencia de t(8;21); t(15;17); Inv(16) o t(16;16), eritroleucemias y megacarioblásticas definen per se el diagnóstico [10].

Este sistema de clasificación ha sido sustituido por la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), basada en anomalías citogenéticas y moleculares recurrentes[11]. (Tabla 2)

Inmunofenotipo

La citometría de flujo multiparamétrica se utiliza para evaluar el inmunofenotipo asociado a la leucemia, para determinar la diferenciación y maduración de las células leucémicas y para distinguir entre LMA y LLA. Según la clasificación de la OMS en la tabla 3 y 4 se muestran los principales criterios de asignación de linaje. Además del diagnóstico, la citometría de flujo puede utilizarse para medir la respuesta de la enfermedad mínima residual (EMR) tras el inicio del tratamiento y para la detección de una recaída[12].

Citogenética y alteraciones moleculares

Numerosos estudios han demostrado la importancia de la citogenética como herramienta diagnóstica indispensable y como factor pronóstico independiente, tanto en adultos como en niños con LMA[13]. La clasificación de la OMS y las recomendaciones específicas para la edad pediátrica incluyen varios subgrupos

Tabla2. Clasificación de la OMS. Revisión 2016

LMA y neoplasias relacionadas
LMA con alteraciones genéticas recurrentes • LMA con t (8;21) (q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 • LMA con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 • LPA con PML-RARα (las anteriores definen LMA independientemente del porcentaje de blastos) • LMA con t (9;11) (p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A • LMA con t (6;9) (p23;q34.1); DEK-NUP214 • LMA con Inv (3) (q21.3;q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2-MECOM • LMA (megacarioblástica) con t (1;22) (p13.3;q13.3); RBM15-MKL1 • Entidad provisional: LMA con BCR-ABL1 • LMA con NPM1 mutado • LMA con CEBPα mutación bialélica, • Entidad provisional: LMA con RUNX1 mutado
LMA con cambios relacionados a mielodisplasia
Neoplasias mieloides relacionadas a tratamientos (LMA-t)
LMA no especificada (NOS): define LMA con ≥ 20% de blastos
• LMA con mínima diferenciación • LMA sin maduración • LMA con maduración • Leucemia mielomonocítica aguda • Leucemia monoblástica/monocítica aguda • Leucemia eritroide pura • Leucemia megacarioblástica aguda • Leucemia basofílica aguda • Panmielosis aguda con mielofibrosis
Sarcoma mieloide
Proliferaciones mieloides relacionadas con síndrome de Down • Mielopoyesis anormal transitoria (desorden mieloide transitorio) (TAM) • Leucemia mieloide asociada con síndrome de Down
Leucemias agudas de linaje ambiguo • LA indiferenciada • LA con fenotipo mixto (MAPL) con t (9;22) (q34.1;q11.2); BCR-ABL1 • LA con fenotipo mixto con t(v;11q23.3); con KMT2A reordenado • LA con fenotipo mixto B/Mieloide, NOS • LA con fenotipo mixto T/Mieloide, NOS

Tabla 3. Inmunofenotipo diagnóstico en LMA

Diagnóstico de LMA	Expresión de marcadores
Precursor	CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR, CD45
Mielocítico Monocítico	CD13, CD15, CD16, CD33, CD65, MPOc, CD11c Esterasa No Específica (NSE), 35, CD14, CD64, lisozima, CD4, CD11b, CD36, NG2 (7.1) IREM2
Megacariocítico	CD41 (glicoprot. IIb/IIIa), CD61 (glicoprot. IIIa), CD42 (glicoprot. Ib)
Eritroide	CD235 (glicoforina A), CD71, CD105, CD36
Basófilo, mastocito y dendrítica plasmocitoide	CD123, CD203, CD22

Tabla 4. Inmunofenotipo asociado a alteraciones citogenéticas/moleculares recurrentes

Inmunofenotípico	Citogenético	Molecular
MPO+, CD13+, CD33+d, CD34+, CD19+, CD56+/–, HLA-DR+	t(8;21) (q22;q22.1)	RUNX1-RUNX1T1
MPO+, CD13+ heter, CD33homog, HLA-DR–	t(15;17) (q22;q12)	PML-RARα
MPO+, CD13+, CD33+, CD2+, HLA-DR+	Inv(16)(p13;1q22) t(16;16) (p13.1;q22)	CBFB-MYH11

citogenéticos recurrentes al momento del diagnóstico, útiles para la estratificación de los grupos de riesgo[3-11].

Citogenética de riesgo favorable

El *core-binding factor* (CBF) más frecuente en niños que en adultos, la t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNTX1 y la inv16(p13.1;q22)/ t(16;16)(p13.1;q22)/ CBFB-MYH11 se asocian con un pronóstico favorable[3-11-14].

Tanto la t(8;21) como la inv(16) suelen presentar alteraciones citogenéticas adicionales, pero su impacto pronóstico sigue siendo poco claro aún. Las alteraciones adicionales detectadas con mayor frecuencia en la LMA con t(8;21) incluyen la pérdida de un cromosoma sexual, la deleción del cromosoma 9q [del(9q)], el cromosoma 8 adicional (+8), y el cromosoma 4 adicional (+4). La del(9q) se ha asociado con enfermedad resistente, y +4 con altas tasas de recaída y menor sobrevida[15]. Los pacientes con +4 pueden no ser clasificados como de riesgo favorable. Otros grupos de estudio informaron los beneficios pronósticos para el adicional en la pérdida del cromosoma sexual en adultos[16] y en niños[14-16] con LMA y t(8;21), pero esto no se confirmó en un reciente estudio del BFM[15].

A nivel molecular, la t(8;21) está asociada con una alta prevalencia de mutaciones en *cKIT* y *N-RAS* o *K-RAS*. Mientras que la presencia de mutaciones RAS no parece influir en el resultado, el papel de *cKIT* en la LMA pediátrica sigue siendo incierto[15]. Aunque la mayoría de los estudios mostraron resultados similares[15-16], algunos grupos informan resultados desfavorables para pacientes con t(8;21) y cKIT positivo[17].

A menudo se producen alteraciones adicionales asociadas a la inv(16) que incluyen +8, +21 y +22. El +8 se ha asociado con una menor sobrevida en adultos, mientras que el +22 se ha asociado con menor tasa de recaídas[18]. Sin embargo, estos resultados no se han confirmado en pacientes pediátricos. Desde el punto de vista molecular, la inv(16) suele tener mutaciones activadoras en la vía *RAS*. Sin embargo, esto no parece influir en los resultados de los protocolos convencionales[19]. Más recientemente, la LMA con mutaciones en el gen *NPM1* o en el gen *CEBPα* fueron reconocidas como alteraciones de riesgo favorables[19-20].

Aproximadamente el 30-40% de las LMA pediátricas presentan alteraciones favorables[3-19].

Citogenética de riesgo adverso

Monosomía 5 (-5) o del(5q), t(6;9)(p23;q34), monosomía 7 (-7), y rearreglos múltiples en el gen KMT2A (anteriormente conocido como MLL) se asocian principalmente con peores resultados[3-14].

Aproximadamente el 20-25% de los pacientes pediátricos con LMA tienen rearreglos en *KMT2A*. Estos rearreglos tienen más de 100 translocaciones asociadas descriptas con diferente impacto pronóstico[21]. Mientras que la LMA con t(1;11)(q21;q23) se asocia con buenos resultados, la t(9;11)(p21-22;q23) sin otra anomalía se asocia frecuentemente con un resultado intermedio, y las t(5;11)(q35;p15.5), t(6;11)(q27;q23) y t(10;11)(p12;q23) se asocian a resultados desfavorables[14-21]. Sin embargo, para muchas de las translocaciones asociadas descriptas, el impacto pronóstico es desconocido.

La sobrevida global (SG) de los pacientes pediátricos con t(6;9) ha mejorado hasta un 50%, pero el riesgo de recaída sigue siendo alto, especialmente en los pacientes con *FLT3-ITD* positivo[22]. Sin embargo, también se ha descripto un resultado desfavorable independientemente del *FLT3-ITD*[23]. Los pacientes con t(6;9) parecen beneficiarse con TCHP alogénico al principio del tratamiento[22].

En los adultos, un cariotipo monosómico, definido como la presencia de dos o más monosomías autosómicas distintas, o una monosomía única asociada con al menos una anomalía estructural, confiere un mejor indicador de mal pronóstico que el cariotipo complejo[24]. El reporte del BFM-AML 2004 también se confirmó el pronóstico adverso del cariotipo monosómico en niños[25].

Molecularmente, *FLT3-ITD* está asociado con alto riesgo de recaída y un riesgo desfavorable. El impacto pronóstico está influído por la carga alélica, los ratios más altos (≥0,5) se asocian a peores resultados[26]. Por el contrario, una carga alélica baja y las mutaciones concomitantes en *NPM1* se asocian a un resultado intermedio[27]. Mutaciones puntuales en el dominio tirosina quinasa (FLT3-TKD) no parecen tener impacto diagnóstico ni pronóstico en LMA pediátrica, pero en los adultos con LMA se ha informado que el impacto pronóstico depende de la presencia de mutaciones adicionales[28].

Las mutaciones en *WT1* se detectan con frecuencia en LMA con citogenéticos normales y se asocian con *FLT3-ITD*. Los pacientes con mutaciones en *WT1* y *FLT3-ITD* tienen mal pronóstico, aunque las mutaciones en *WT1* también confieren un pronóstico adverso de forma independiente[29].

Más recientemente, las mutaciones en los genes *IDH* fueron reconocidas de riesgo adverso en adultos con LMA y citogenético normal[30]. En la LMA pediátrica, la asociación con un resultado adverso aún no se ha confirmado, potencialmente debido a la muy baja prevalencia de mutaciones en *IDH* en la LMA pediátrica[31].

La tabla 5 proporciona una visión general de las anomalías citogenéticas y moleculares recurrentes más importantes[9].

Otras alteraciones y distintos subtipos

Leucemia mieloblástica aguda del síndrome de Down (SD)

Alrededor del 10% de los niños con SD desarrollan una acumulación temporal de blastos conocido como síndrome mieloproliferativo transitorio (SMPT). A menudo, el SMPT es un trastorno autolimitado. Sin embargo, en aproximadamente el 20% de los niños puede producirse una enfermedad sintomática grave con derrame pleural o pericárdico, organomegalia y fibrosis hepática. Aproximadamente el 20% de los pacientes con SMPT desarrollarán una leucemia mieloide del síndrome de Down (LMA-SD)[37].

La etiología de la progresión del SMPT a la LMA todavía se desconoce, pero la LMA-SD se considera un subgrupo distinto de leucemias mieloides. Se caracteriza por una morfología megacarioblástica (FAB-tipo M7) y mutación en GATA1[3-37]. Los pacientes con SD tienen un mayor riesgo de toxicidad relacionada con la quimioterapia. Sin embargo, los pacientes con SD y LMA tienen excelentes resultados, con tasas de SG superiores al 90% y bajas tasas de recaída, con protocolos de tratamiento específicos para LMA-DS basada en una reducción de dosis de la quimioterapia convencional[3]. Estos pacientes no necesitan inicialmente un TCHP[5-38]. Una respuesta pobre al tratamiento, con EMR elevada y la presencia de +8 se asocian a resultados inferiores[39]. Los resultados después de la recaída son pobres[40].

Estratificación por grupos de riesgo

La mayoría de los grupos internacionales de LMA pediátrica llevan a cabo la estratificación de grupos de riesgo seguida de un tratamiento basado en el riesgo. Los parámetros de definición incluyen la citogenética, algunas alteraciones moleculares y la respuesta al tratamiento. Existe un acuerdo general entre los grupos sobre la definición de LMA de alto riesgo. Dentro del I-BFM-SG casi todos utilizan el FL3-ITD como marcador de alto riesgo para los ajustes del tratamiento. Sin embargo, algunos incluyen la NPM1 concomitante y/o ratio del FLT3. Con respecto a otras alteraciones de riesgo adverso bien conocidas, las consecuencias para el tratamiento son menos uniformes[9].

La tabla 6 ofrece una visión general de la estratificación del riesgo basada en la citogenética y en la biología molecular aplicada en varios protocolos de tratamiento de LMA pediátrica[9].

Aparte de las diferencias entre los grupos de estudio con respecto a las alteraciones de riesgo adverso aún establecidas, los sistemas de clasificación actuales no reflejan plenamente la heterogeneidad molecular de la LMA. Se requieren estudios de perfiles de

Tabla 5. Grupos pronósticos definidos por citogenética y molecular en la LMA pediátrica.

Anomalía cromosómica	Anomalía molecular	Incidencia	Referencia
Riesgo favorable[a]			
t(8;21)(q22;q22.1)	RUNX1-RUNX1T1	13-14%	15
inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22)	CBFB-MYH11	7–9%	15
t(1;11)(q21;q23)	KMTA/MLLT11	1%	23
	NPM1mutado	6-8%	20
	CEBPα mutación bialélica	5-6%	20
Riesgo intermedio CN-LMA y otras alteraciones no clasificadas en el riesgo favorable o adverso			
Riesgo adverso			
inv(3)(q21q26.2) o t(3;3) (q21;q26.2)	GATA2, MECOM	<1%	32
t(4;11)(q21;q23)	KMT2A/MLLT2	1%	23
t(5;11)(q35;p15.5)	NUP98-NSD1	5-7%	33,34
t(6;11)(q27;q23)	KMT2A/MLLT4	2%	23
t(10;11)(p12;q23)	KMT2A/MLLT10	2-4%	23
−5 o del(5q)		2-3%	15
t(6;9)(p23;q34)	DEK-NUP214	1-2%	15,17,21
t(7;12)(q36;p13.2)	MNX1-ETV6	1%	35
−7		2-3%	15
t(9;22)(q34;q11.2)		<1%	15
anormalidades 12p		2-4%	15
inv(16)(p13.3q24.3)	CBFA2T3-GLIS2	3%	36,37
cariotipo complejo[b]		8%	15
	FLT3-ITD[c]	12%	26,27
	WT1 mutado	8-12%	29

Los subgrupos recurrentes de esta tabla se adaptaron de la clasificación de la OMS publicada por Arber y col[11], las recomendaciones de un panel internacional de expertos publicadas por Creutzig y col[3], y otras publicaciones recientes[9].
CN-AML: leucemia mieloide aguda con citogenético normal.

a. t(15;17)(q22;q21)/PML-RARα en la leucemia promielocítica aguda y las mutaciones en GATA1 en la leucemia mieloide del síndrome de Down también se asocian a un buen pronóstico, pero se consideran entidades diferentes.
b. Tres o más anomalías cromosómicas en ausencia de una de las translocaciones o inversiones recurrentes designadas por la OMS.
c. En ausencia de mutaciones NPM1 y baja carga alélica.

expresión génica para mejorar clasificación molecular[41]. Además, hay que explorar otras técnicas, como la secuenciación del genoma completo (NGS), para mejoras en el futuro. Si el impacto pronóstico de las anomalías citogenéticas puede ser anulado por la monitorización de la ERM; esto es esencialmente desconocido, pero los informes limitados sugieren que algunas alteraciones genéticas mantienen su valor pronóstico adverso a pesar de la negatividad de la ERM[9].

Respuesta al tratamiento y enfermedad mínima residual (EMR)

Aparte de las alteraciones citogenéticas y moleculares, la respuesta al tratamiento y la ERM son los predictores más importantes de los resultados. Tradicionalmente, lograr la respuesta morfológica tras uno o dos ciclos de quimioterapia, es alcanzar la remisión completa (RC), y sigue considerándose el predictor más importante de los resultados. La RC se define como <5% de blastos en médula ósea, ausencia de enfermedad extramedular, combinada con un recuento absoluto de neutrófilos ≥1,0 ×10⁹/L (1000/µl), plaquetas ≥ 80 ×10⁹ (80.000/µl)[3]. Más recientemente, el inmunofenotipo definido por citometría de flujo multiparamétrica se añadió a la evaluación de la respuesta en varios protocolos. Un panel de anticuerpos estándar de 8, 10 o 12 colores se aplica tanto en el diagnóstico como en el seguimiento. El desarrollo en las técnicas de la citometría de flujo actuales permite la detección de EMR con una sensibilidad de al menos el 0,1% en más del 90% de los pacientes. Múltiples

Tabla 6. Estratificación de riesgo basada en la citogenética y biología molecular con consecuencias para el tratamiento en los protocolos internacionales de LMA pediátrica en curso[9]

Grupo de estudio	Protocolo	Riesgo favorable[a]	Riesgo adverso
AIEOP	AIEOP LMA 2013/01	t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1, inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)/CBFBMYH11 CN-LMA con NPM1	11q23 distintas de las incluidas en el riesgo intermedio; t(4;11)(q21;q23), t(6;11)(q27;q23), t(9;11)(p22;q23) (asociado a otras aberraciones citogenéticas), t(10;11)(p12;q23), t(11;17)(q23;q21), t(x;11); t(4;11)MLL/ArgBP2, t(5;11)/NUP98/NSD1, -5, t(6;9)(p23;q34), -7, t(8-16)(p11;p13), t(9;22)(q34;q11), cariotipo complejo[b]; FLT3-ITD, CN-AML con CBFA2T3-GLIS2
BFM	AML-BFM 2017	t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1, inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)/CBFB-MYH11, t(1;11)(q21;q23), CN-AML con NPM1, CN-AML con mutación doble CEBPα	t(4;11)(q21;q23), t(5;11)(q35.3;p15), t(6;11)(q27;q23), t(10;11)(p12;q23), t(6;9)(p23;q34), t(7;12)(q36; p13), −7 [sin alteraciones favorables/alteraciones MLL], t(9;22)(q34;q11), alteraciones 12p/t(2;12), cariotipo complejob, FLT3-ITD con WT1
COG	AAML1031	t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1, inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)/CBFB-MYH11, NPM1 o CEBPα	−5 o del5q, −7 [sin inv(16)/t(16;16) o t(8;21), o mutaciones NPM1 o CEBPα, FLT3-ITD con ratio >0.4
JPLSG	AML-12	t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1, inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)/CBFBMYH11 en ausencia de FLT3-ITD	5q −, −7, NUP98-NSD1, MLL-AF6[c] , BCR-ABL1, FUS-ERG, FLT3-ITD
NCRI	MyeChild 01	t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1, inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)/CBFBMYH11, CEBPα doble mutación sin FLT3-ITD, NPM1 sin FLT3-ITD	nv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26)/abn(3q26), t(4;11)(q21;q23)/KMTA-AFF1, t(5;11)(q35;p15.5)/NUP98-NSD1, t(6;11)(q27;q23)/KMTA-MLLT4, t(10;11)(p11-p14;q23)/KMTA-MLLT10, −5/del(5q), t(6;9)(p23;q34)/DEK-NUP214, t(7;12)(q36;p13)/MNX1-ETV6, t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1, anormalidades 12p, inv(16) (p13.3q24.3)/CBFA2T3-GLIS2, FLT3-ITD sin NPM1 o CBF
NOPHO-DBH	NOPHO-DBH AML 2012	inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)/CBFB-MYH11	FLT3-ITD con NPM1
SJCR	AML16	El bajo riesgo se define como la ausencia de características de alto riesgo	inv(3)(q21q26.2),-5/5q-, t(6;9)/DEK-NUP214, t(6;11)/KMT2A-MLLT10, t(10;11)/KMT2A-MLLT4, t(7;11)(p15.4;p15)/NUP98-HOXA9, t(7;12)(q36;p13)/ETV6-HLXB, -7, t(8;16)/KAT6A-CREBBP, t(11;12)(p15;p13)/NUP98-KDM5A, inv(16)(p13.3q24.3)/CBFA2T3-GLIS2 o t(11;12)(p15;p13)/NUP98-KDM5A, inv(16)(p13.3q24.3)/CBFA2T3-GLIS2, t(16;21)/RUNX1-CBFA2T3, NUP98-NSD1, FLT3-ITD con fusión NUP98-NSD1 fusión, FLT3-ITD con mutación WT1, AMKL con reordenamientos KMT2A, inv(16)(p13.3q24.3)/CBFA2T3-GLIS2 o t(11;12)(p15;p13)/NUP98-KDM5A

Sólo se muestran las características de estratificación del riesgo basadas en la citogenética y en la biología molecular. No se presentan las características de estratificación del riesgo basadas en la respuesta al tratamiento y la EMR[9].
AML: leucemia mieloide aguda; AMKL: leucemia megacarioblástica aguda; CBF: core-binding factor; CN-AML: leucemia mieloide aguda con citogenético normal; EMR: enfermedad mínima residual;
a Con implicaciones del tratamiento (todos se aplican sólo en caso de buena respuesta al tratamiento / EMR negativa).
b Tres o más alteraciones, sin incluir las alteraciones favorables.
c La nomenclatura actual incluye reordenamientos KMT2A, que antes se conocían como rearreglos del MLL.

grupos de estudio han demostrado el valor predictivo de la EMR con respecto al riesgo de recaída y el resultado posterior[42]. Junto a la citometría de flujo, se estudian varios marcadores moleculares por su utilidad con respecto al seguimiento de respuesta al tratamiento. Sin embargo, varios marcadores muestran diferentes cinéticas de recaída y requieren diferentes programas de seguimiento[43]. Algunas transcriptos de fusión, como AML1-ETO, CBFβ-MYH11 pueden detectarse a pesar de EMR negativa, mientras que otros transcriptos de fusión como KMT2A predicen una recaída[44].

El trabajo publicado por Segerink y col sobre una revisión de EMR establece que el perfeccionamiento de las mediciones de la EMR aumentará su importancia clínica y también puede dar lugar al uso de la EMR como criterio de valoración principal en los ensayos clínicos[45].

Otra cuestión que destaca esta revisión es la falta de estandarización en la monitorización de la EMR entre los grupos de estudio. Sugieren que se podría alcanzar un consenso en cuanto al tiempo, el uso de la citometría de flujo y RQ-PCR, dividiendo en tres subgrupos: EMR negativa (por ejemplo, <0,1%), EMR positiva baja (por ejemplo, 0,1-1%), y EMR positiva alta (≥1%). En segundo lugar, se establece que es importante llegar a un acuerdo sobre los ajustes de estas determinaciones y protocolos de tratamiento[45].

Además, considera que, en cinco o diez años, las mediciones de la EMR se habrán vuelto más precisas y sensibles, en parte debido a la citometría de flujo ampliada con más combinaciones de anticuerpos y al desarrollo de técnicas genéticas. Esto contribuirá significativamente a mejorar el tratamiento estratificado de los grupos de riesgo, donde los pacientes de riesgo estándar podrían necesitar sólo tres ciclos de quimioterapia, mientras que los pacientes de alto riesgo, identificados al final de la inducción, serán trasplantados o recibirán un tratamiento más experimental. Con técnicas más sensibles, también se podrá predecir el fracaso al tratamiento más adelante, mediante la monitorización de la EMR durante la consolidación, lo que permitirá la posterior adaptación del tratamiento. Por último, es posible que la monitorización de la EMR también se utilice tras la finalización del tratamiento, para detectar una recaída temprana, la cual podría ser tratada quizás con mayor eficacia, aunque el beneficio de esto para los pacientes necesita aún demostrarse. Sin duda, la monitorización de la EMR será una herramienta importante en la LMA pediátrica, no sólo en el tratamiento de la LMA recién diagnosticada, sino también en el de la LMA recaída[45].

Tratamiento

Quimioterapia convencional

Durante décadas el tratamiento de la LMA se basó en la combinación de citarabina y antraciclinas. La mayoría de los grupos pediátricos utilizan dosis relativamente altas de antraciclinas con buenos resultados. Algunos de ellos, tienen ensayos en curso para evaluar cuál de las antraciclinas resulta más eficaz[5]. Las dosis acumuladas de antraciclinas superiores a 300 mg/m^2, especialmente ≥450 mg/m^2 se asocian a una cardiotoxicidad clínicamente significativa[46]. Sin embargo, la daunorrubicina (DNR) puede administrarse en dosis más altas que las sugeridas anteriormente[47]. Además, las formas liposomales de antraciclinas parecen ofrecer una alternativa a las antraciclinas convencionales. La DNR liposomal puede administrarse en dosis más altas con buena efectividad y una toxicidad similar, o incluso reducida[47-48]. Para evitar niveles plasmáticos elevados, las antraciclinas nunca deben administrarse por vía endovenosa rápida, sino en infusiones ≥1 hora, y preferiblemente entre 4 a 6 hs[48]. La eficacia de la citarabina se ha establecido en múltiples protocolos y se recomienda en LMA tanto en adultos como en niños[3].

Entre los posibles agentes adicionales se encuentran el etopósido, la tioguanina y gemtuzumab ozogamicina (GO). El agregado del etopósido sigue siendo un punto importante de discusión. El protocolo del MRC AML15 no mostró superioridad para el régimen que incluía etopósido en comparación con el régimen sin etopósido[49]. Por el contrario, subgrupos específicos, en los pacientes pediátricos con LMA y t(8;21) parecen beneficiarse con altas dosis de etopósido[15].

En el actual protocolo NOPHO-DBH AML 2012 los pacientes con LMA reciben monoterapia con etopósido durante los primeros 5 días de inducción[9].

Los primeros estudios sobre el uso adicional de GO mostraron resultados contradictorios. Sin embargo, estudios recientes en adultos y niños con LMA muestran efectos beneficiosos[50]. La toxicidad es un problema, por lo que se justifica una mayor investigación en la población pediátrica para definir los esquemas de dosificación óptimos con buena eficacia y efectos secundarios aceptables[50-51].

Número de ciclos y terapia de mantenimiento.

La mayoría de los grupos prescriben dos ciclos de inducción y dos ciclos de consolidación (en pacientes de riesgo favorable) o tres ciclos (en pacientes de riesgo intermedio/desfavorable). El tratamiento de inducción consiste en dos ciclos de quimioterapia intensiva combinada, que suele incluir citarabina y una antraciclina (DNR/idarrubicina o mitoxantrona). A menudo se añade un tercer fármaco, como el etopósido o, más recientemente GO[50]. La mayoría de los grupos utilizan dosis altas de citarabina en al menos uno de los ciclos de inducción, y dan altas dosis acumulativas de antraciclinas o mitoxantrona de al menos 300 mg/m² equivalentes de DNR.

El estudio del MRC AML12 en LMA pediátrica no mostró beneficio de sobrevida utilizando cinco ciclos de quimioterapia en comparación con cuatro ciclos[52], ni el tratamiento de consolidación posterior con GO se asoció a un mejor resultado[52].

Para los pacientes con inv(16), tanto los ensayos del MRC como los estudios BFM han mostrado excelentes resultados con cuatro ciclos totales de quimioterapia[16].

De hecho, en adultos, Burnett y col[49] informaron que los pacientes que habían sido tratados con IDA-FLAG (idarrubicina, citarabina, fludarabina, factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF]) en dos ciclos de inducción, sin ninguna consolidación, habían presentado resultados similares a los tratados con ADE (citarabina, DNR y etopósido) y consolidación[49].

El tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de quimioterapia no es eficaz para reducir el riesgo de recaída[14-54].

Sin embargo, varios grupos están estudiando actualmente enfoques más específicos para la terapia de mantenimiento con inhibidores de la tirosina quinasa, como el COG con inhibidores del FLT3 para prevenir las recaídas[5].

En la tabla 7 se resumen los resultados de los diferentes grupos internacionales y sus protocolos de tratamiento en LMA[5] y en la tabla 8 se describen los ensayos clínicos en curso en las LMA[5].

Profilaxis del sistema nervioso central (SNC)

El compromiso del SNC al diagnóstico puede tener

Tabla 7. Resultados de los diferentes grupos internacionales y sus protocolos de tratamiento de la LMA pediátrica.

GRUPOS	PROTOCOLOS	PERÍODO	N° PTES	RECAÍDA (%)	EFS (%)	OS (%)	COMENTARIOS
AIEOP	AML 2002/01	2002-2011	482	24	8 años:55	8 años:68	
BFM	AML-BFM 2004	2004-2010	521	29	5 años:55	5 años:74	
COG	AML 0531	2006-2010	1022 (0-29a)	33 vs 41	3 años: 53 vs 47	3 años: 69 vs 65	Randomiza con y sin GO
DCOG/ BSPHO	DB-01	2010-2014	112	42	2 años:60	2 años:76	Resultados Preliminares
ELAM	ELAMA02	2005-2011	241	NA	5 años DFS 62 vs 64	NA	Randomiza mantenimiento con IL2 vs no mantenimiento
JPLSG	AML-05	2006-2010	443	30	3 años:54	3 años:73	
MRC/NCRI	MRC-AML12[a]	1995-2002	564	35	10 años:54	10 años:63	<16 años
EORTC-CLG	EORTC 58921	1993-2002	177	NA	7 años:49	7 años:62	
NOPHO	NOPHO AML 2004	2004-2009	151	30	3 años:57	3 años:69	
PPLLSG	PPLLSG AML98	1998-2002	104	24	5 años:47	5 años:50	
SJCRH	AML-02	2002-2008	216	21	3 años:63	3 años:71	

Los estudios y los resultados de esta tabla se basan en parte en la última revisión publicada por I-BFM-SG (Zwaan y col[5]) y se complementan con estudios recientes.

DFS: sobrevida libre de enfermedad, GO: gemtuzumab-ozogamicina; NA: no disponible; pEFS: probabilidad de sobrevida libre de eventos; pOS: probabilidad de sobrevida global

a Los resultados de los pacientes pediátricos tratados de acuerdo con el protocolo AML15 más reciente (2002-2009) no están (todavía) publicados, por lo que no se incluyen en esta tabla. Resultados generales para pacientes de 0 a 73 años son publicados por Burnett et al[49].

Tabla 8. Descripción general de los ensayos clínicos en curso en LMA recientemente diagnosticada.

GRUPOS	PERÍODO	N° PTES	RANGO EDAD (AÑOS)	DISEÑO PRINCIPAL	PUNTOS FINALES	OBJETIVOS SECUNDARIOS
AIEOP	2015-2018	250	0-18	FLADx versus ICE como segundo curso de inducción para reducir la ERM al final de la inducción; FLAMSA en lugar de SCT autólogo en pacientes con enfermedad de RI como 3ª consolidación	Final de la inducción EMR<0,1%;	Validar los nuevos criterios de estratificación (RE, RI RA); para reducir la dosis de antraciclina en pacientes con RE; comparar EMR usando CF vs PCR
BFM-AML	2014-2019	500	0- < 19	Randomiza clofarabina, citarabina y DNX vs ADxE en la inducción I Randomiza terapia de mantenimiento	EFS de la primera randomización y EFS de la segunda randomización	Implementar una clasificación de riesgo molecular y basada en EMR; evaluar la seguridad de nuevas terapias en combinación con quimioterapia; o identificar la recaída molecular temprana mediante la monitorización de la ERM en sangre periférica
COG	2010-2016	1,050-1,250	0 - <30	Randomización: terapia estándar con o sin bortezomib; una estratificación no randomizada ptes positivos para FLT3 -ITD a quimioterapia más sorafenib	EFS, OS y evaluar EMR al final de inducción II y al final de inducción I para ptes positivos con intensificación OS, DFS, RR en ptes FLT3-ITD positivos con sorafenib	
JPLSG	2014-2018	300	0 -< 19	Randomiza en inducción HD-ARAC vs dosis estándar	EFS, EMR x CF al final de la inducción	
NCRI-UK AND SFCE MYE-CHILD 01	2015-2020	Hasta 700	0- < 18	Randomiza: R1 mitoxantrona vs DNR liposomal en inducción. R2 dosis única de GO vs el n° de dosis máximo tolerado (máx. 3) con inducción R3 HD-ARAC vs FLA en consolidación para RE R4 MAC vs RIC para RA con TCPH	R1/2 EFS, R3 RFS, R4 RFS y al día 100 post TCHP toxicidad grado 3-4	Comparar el valor predictivo de EMR por CF y la biología molecular para el riesgo de recaída
NOPHO-DBH AML-2012	2013-2019	300-350	0 -< 19	Randomiza a DNR liposomal vs mitoxantrona en inducción I. Randomiza FLA vs ADxE en inducción II	EMR al día 22 de la inducción I EMR al día 22 de la inducción II	Evaluar la sobrevida mediante la estratificación basada en la EMR, evaluar la MI, evaluar la muerte en CR1 Evaluar la EMR mediante CF vs RQ-PCR para los transcriptos de fusión
SJCRH	2008-2016	240	0 -< 21	Randomiza en inducción citarabina, DNR y etopósido vs clofarabina y citarabina	EMR por CF al día 22 de la inducción	EFS de quimioterapia vs quimioterapia seguida de TCHP

ADxE: citarabina-daunorrubicina liposomal-etopósido; CF: citometría de flujo; CR1: primera remisión completa; DFS: sobrevida libre de enfermedad; DNX: daunorrubicina liposomal; EFS: sobrevida libre de eventos; EMR: enfermedad mínima residual; FLA: fludarabina-citarabina; FLADx, fludarabina-citarabina- daunorrubicina liposomal; FLAMSA: fludarabina-citarabina-amsacrina; GO: gemtuzumab ozogamicina; HD: dosis altas; ICE: idarrubicina,-citarabina-etopósido; MAC: condicionamiento mieloablativo; MI: muerte en inducción; OS: sobrevida global; RQ-PCR: reacción en cadena de la polimerasa (cuantitativa); RIC: acondicionamiento de intensidad reducida; RFS: sobrevida sin recaídas; RR: tasa de recaída; RE: riesgo estándar; RI: riesgo intermedio; RA: riesgo alto; TCHP: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

una incidencia de hasta el 30%. La mayoría de los grupos pediátricos de LMA utilizan quimioterapia intratecal profiláctica y se han alejado de la radiación craneal[55].

En general, la recaída del SNC ocurre, ya sea aislada o como parte de una recaída combinada que generalmente involucra la médula ósea. El estudio del BFM AML recaída 2001/01, demostró que casi el 10% de los pacientes presentaban afectación del SNC en la recaída[55]. Cuando no se utiliza la profilaxis del SNC, la afectación del SNC en la recaída puede llegar hasta el 20%, lo que sugiere el beneficio de la profilaxis[55].

Con un mejor control sistémico de la LMA, la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad del SNC se convierte en un área de investigación clínica cada vez más importante.

Nuevas terapias

La LMA sigue planteando un importante desafío terapéutico debido a la heterogeneidad de la enfermedad, la alta tasa de recaídas y la toxicidad de la terapia. A pesar de los avances significativos en la clasificación de riesgos y los enfoques terapéuticos de primera línea, aproximadamente el 30% de los niños con LMA recaen y su pronóstico sigue siendo pobre[50].

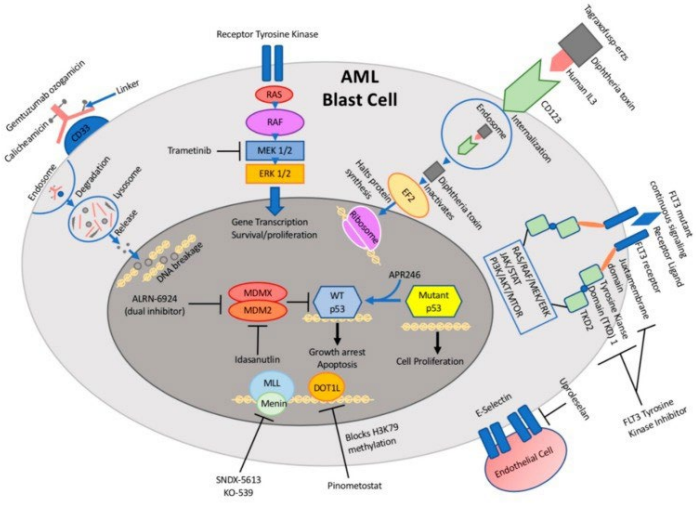
Los datos publicados recientemente generados a partir de un proyecto colaborativo del COG y del NCI, para caracterizar el panorama mutacional, transcripcional y epigenético de la LMA pediátrica, han ampliado significativamente la comprensión de la biología en la LMA y en qué se diferencia de los adultos. La secuenciación retrospectiva a gran escala del genoma completo, el ADN y el ARN, así como el perfil de metilación, han revelado nuevos genes de fusión, deleciones focales y mutaciones recurrentes exclusivas en la edad pediátrica, algunas de las cuales se asocian con pronósticos desfavorables[56].

Es evidente que se ha alcanzado el límite máximo de intensificación de la quimioterapia, limitado por la toxicidad infectológica y cardiológica, lo que requiere de nuevas estrategias terapéuticas. Los enfoques alternativos a la quimioterapia citotóxica incluyen la terapia epigenética, la inmunoterapia, los anticuerpos conjugados y las terapias con inhibidores de moléculas pequeñas, que están revolucionando la terapéutica oncológica[56].

Las terapias basadas en anticuerpos han surgido como un enfoque eficaz y bien tolerado para el tratamiento del cáncer, mediante el cual la unión de un fármaco citotóxico a un anticuerpo puede conducir a una mayor intensidad de la dosis con una toxicidad reducida[56] (Figura1).

Zwaan y col[5] proporcionaron una visión general de los nuevos fármacos y modalidades de tratamiento relevantes para la LMA pediátrica. Los agentes nuevos incluyen clofarabina, vosaroxina y CPX-351 (citarabina liposomal, daunorrubicina), inhibidores de tirosina quinasa como inhibidores de FLT3, inhibidores de KIT, inhibidores de MEK, inhibidores del proteosoma como bortezomib, agentes epigenéticos incluidos los agentes hipometilantes como azacitidina, decitabina, inhibidores de la histona deacetilasa (IDH) como vorinostat, panobinostat, inhibidores de la histona metiltransferasa DOT1L e inhibidores de la proteína BITE. Por último, la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales específicos, como los

Figura 1. Ilustración esquemática de vías dirigibles y mecanismos farmacológicos en la LMA



anticuerpos anti-CD33 (GO), SGN33A o BITE[5]. El uso de células CAR-T que se dirigen a CD19 mostró resultados muy prometedores en el tratamiento de la LLA precursora de células B (recaída/refractaria) [5]. En la LMA, los antígenos diana potenciales para la terapia con células CAR-T incluyen CD33, CD123 y anti-Lewis-Y[8]. En adultos con LMA, se está realizando un estudio de fase I en curso, mientras que en el caso de los niños la experiencia general es todavía muy limitada[5].

En la LMA pediátrica recaída, están previstos ensayos de fase I/II con clofarabina, vosaroxina, CPX-351, GO, inhibidores de FLT3, azacitidina. Están previstos estudios de fase III para bortezomib e inhibidores de FLT3[5].

Además, nuevas terapias están siendo probadas incluido el inhibidor de BCL2, terapia con anticuerpos dirigidos contra CD123 e inhibidores de menina[56].

Conclusiones

En general, hay consenso entre los diferentes grupos cooperativos de que el tratamiento de la LMA pediátrica consiste en una fase de inducción seguida de la consolidación. En la mayoría de los protocolos, la fase de inducción consiste en 2 ciclos de quimioterapia combinada que incluyen citarabina y una antraciclina o alternativa con mitoxantrona, con o sin el agregado de un tercer fármaco (etopósido). La terapia de consolidación, seguida de intensificación, incluye 2 o 3 ciclos adicionales de quimioterapia, excepto para los pacientes de riesgo desfavorable, que reciben TCHP tan pronto como se encuentren en remisión con EMR negativa y presenten un donante adecuado.

Mientras los nuevos agentes dirigidos son estudiados cada vez más, el consenso por parte de los grupos cooperativos sobre la nueva clasificación pronóstica utilizada actualmente para la LMA pediátrica considerando los factores citogenéticos y moleculares más la respuesta al tratamiento basada en las evaluaciones de la EMR para el tratamiento adaptado al grupo de riesgo, sumado a una quimioterapia común y las pautas de soporte de clínico, son los pilares necesarios para facilitar la toma de decisiones para mejorar las tasas de sobrevida y calidad de vida óptima de los niños con LMA.

Aunque las terapias dirigidas prometen reducir la necesidad de altas dosis de agentes convencionales con una posterior disminución de la toxicidad, la eficacia de estas estrategias siguen siendo aún insuficiente.

Se podrían identificar los biomarcadores de respuesta y caracterizar los mecanismos de resistencia pudiendo así avanzar en el tratamiento de la LMA pediátrica a través de la aplicación de nuevos diseños de ensayos clínicos que permitan estudiar de forma más eficiente subgrupos de pacientes definidos molecularmente.

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

Bibliografía

1. Zenz T, Mertens D, Kuppers R et al. From pathogenesis to treatment of 1. de Rooij J, Zwaan C, van den Heuvel-Eibrink MM. Pediatric AML: From biology to clinical management. Journal of Clinical Medicine. 2015; 4(1):127-149.
2. Moreno F y Chaplin MA. Tendencia de Incidencia 2000-20019. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino 7ma Edición. Ciudad Autónoma de Bs As. Instituto Nacional del Cáncer. 2021, p30-35.
3. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B y col. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. Blood. 2012;120(16): 3187-3205.
4. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S y col. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. J Clin Oncol. 2011; 29:551-565.
5. Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D y col. Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2015;33: 2949-2962.
6. Cancer Genome Atlas Research Network, Ley TJ, Miller C y col. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2013; 368(22):2059-2074.
7. Lange BJ, Kobrinsky N, Barnard DR y col. Distinctive demography, biology, and outcome of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children with Down syndrome: Children's Cancer Group Studies 2861 and 2891. Blood. 1998; 91:608-615.
8. Gamis AS. Acute myeloid leukemia and Down syndrome evolution of modern therapy: state of the art review. Pediatr Blood Cancer. 2005; 44:13-20.
9. Klein K, de Haas V, Kaspers GJL. Clinical challenges in de novo pediatric acute myeloid leukemia. Expert Review of Anticancer Therapy. 2018; 18(3):277-293.
10. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT y col. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. Ann Intern Med. 1985;103(4):620-625.
11. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R y col. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20): 2391-2405.

12. Sievers EL, Lange BJ, Buckley JD y col. Prediction of relapse of pediatric acute myeloid leukemia by use of multidimensional flow cytometry. J Natl Cancer Inst. 1996; 88(20):1483-1488.

13. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA y col. Karyotypic analysis predicts outcome of pre remission and post remission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. Blood. 2000; 96(13):4075-4083.

14. Von Neuhoff C, Reinhardt D, Sander A y col. Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98. J Clin Oncol. 2010; 28(16):2682-2689.

15. Klein K, Kaspers GJL, Harrison CJ y col. Clinical impact of additional cytogenetic aberrations, cKIT and RAS mutations, and treatment elements in pediatric t(8;21)-AML: results from an International Retrospective Study by the International Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. J Clin Oncol. 2015; 33(36): 4247-4258.

16. Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP y col. Second induction with high-dose cytarabine and mitoxantrone: different impact on pediatric AML patients with t(8;21) and with inv(16). Blood. 2011; 118(20):5409-5415.

17. Manara E, Bisio V, Masetti R y col. Core-binding factor acute myeloid leukemia in pediatric patients enrolled in the AIEOP AML 2002/ 01 trial: screening and prognostic impact of c-KIT mutations. Leukemia. 2013; 28:1132-1134.

18. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS y col. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol. 2006; 24(24): 3904-3911.

19. Balgobind BV, Hollink IH, Arentsen-Peters ST y col. Integrative analysis of type-I and type-II aberrations underscores the genetic heterogeneity of pediatric acute myeloid leukemia. Haematologica. 2011; 96(10):1478-1487.

20. Hollink IH, Zwaan CM, Zimmermann M y col. Favorable prognostic impact of NPM1 gene mutations in childhood acute myeloid leukemia, with emphasis on cytogenetically normal AML. Leukemia. 2009; 23(2):262-270.

21. Balgobind BV, Raimondi SC, Harbott J y col. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. Blood. 2009; 114(12):2489-2496.

22. Sandahl JD, Coenen EA, Forestier E y col. t(6;9)(p22;q34)/DEK-NUP214-rearranged pediatric myeloid leukemia: an international study of 62 patients. Haematologica. 2014; 99(5):865-872.

23. Tarlock K, Alonzo TA, Moraleda PP y col. Acute myeloid leukaemia (AML) with t(6;9)(p23;q34) is associated with poor outcome in childhood AML regardless of FLT3-ITD status: a report from the Children's Oncology Group. Br J Haematol. 2014; 166(2):254-259.

24. Zwaan CM, Meshinchi S, Radich JP y col. FLT3 internal tandem duplication in 234 children with acute myeloid leukemia: prognostic significance and relation to cellular drug resistance. Blood. 2003; 102(7): 2387-2394.

25. Pratcorona M, Brunet S, Nomdedeu J y col. Favorable outcome of patients with acute myeloid leukemia harboring a low-allelic burden FLT3-ITD mutation and concomitant NPM1 mutation: relevance to post-remission therapy. Blood. 2013;121(14): 2734-2738.

26. Bacher U, Haferlach C, Kern W y col. Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters–analysis of 3082 patients. Blood. 2008; 111(5): 2527-2537.

27. Hollink IH, Van Den Heuvel-Eibrink MM, Zimmermann M y col. Clinical relevance of Wilms tumor 1 gene mutations in childhood acute myeloid leukemia. Blood. 2009;113(23): 5951-5960.

28. Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI y col. IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication. J Clin Oncol. 2010; 28(22): 3636-3643.

29. Damm F, Thol F, Hollink I y col. Prevalence and prognostic value of IDH1 and IDH2 mutations in childhood AML: a study of the AML BFM and DCOG study groups. Leukemia. 2011; 25(11): 1704-1710.

30. Hollink IH, Van Den Heuvel-Eibrink MM, Arentsen-Peters ST y col. NUP98/NSD1 characterizes a novel poor prognostic group in acute myeloid leukemia with a distinct HOX gene expression pattern. Blood. 2011; 118(13): 3645-3656.

31. De Rooij JD, Hollink IH, Arentsen-Peters ST y col. NUP98/JARID1A is a novel recurrent abnormality in pediatric acute megakaryoblastic leukemia with a distinct HOX gene expression pattern. Leukemia. 2013; 27(12): 2280-2288.

32. Beverloo HB, Panagopoulos I, Isaksson M y col. Fusion of the homeobox gene HLXB9 and the ETV6 gene in infant acute myeloid leukemias with the t(7;12)(q36;p13). Cancer Res. 2001; 61(14):5374-5377.

33. Gruber TA, Larson Gedman A, Zhang J y col. An Inv(16)(p13.3q24.3)-encoded CBFA2T3-GLIS2 fusion protein defines an aggressive subtype of pediatric acute megakaryoblastic leukemia. Cancer Cell. 2012; 22(5): 683-697.

34. Masetti R, Pigazzi M, Togni M y col. CBFA2T3-GLIS2 fusion transcriptis a novel common feature in pediatric, cytogenetically normal AML, not restricted to FAB M7 subtype. Blood. 2013; 121(17):3469-3472.

35. Zwaan CM, Reinhardt D, Hitzler J y col. Acute leukemias in children with Down syndrome. Hematol Oncol Clin North Am. 2010; 24 (1):19-34.

36. Sorrell AD, Alonzo TA, Hilden JM y col. Favorable survival maintained in children who have myeloid leukemia associated with Down syndrome using reduced-dose chemotherapy on Children's Oncology Group trial A2971: a report from the Children's Oncology Group. Cancer. 2012; 118(19):4806-4814.

37. Taub JW, Berman JN, Hitzler JK y col. Improved outcomes for myeloid leukemia of Down syndrome: a report from the Children's Oncology Group AAML0431 trial. Blood. 2017; 129(25):3304-3313.

38. Taga T, Saito AM, Kudo K y col. Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome. Blood. 2012; 120(9): 1810-1815.

39. Bullinger L, Dohner K, Bair E y col. Use of gene-expression profiling to identify prognostic subclasses in adult acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2004; 350(16):1605-1616.

40. Loken MR, Alonzo TA, Pardo L y col. Residual disease detected by multidimensional flow cytometry signifies high relapse risk in patients with de novo acute myeloid leukemia: a report from Children's Oncology Group. Blood. 2012; 120(8):1581-1588.

41. Ommen HB, Schnittger S, Jovanovic JV y col. Strikingly different molecular relapse kinetics in NPM1c, PML-RARA, RUNX1-RUNX1T1, and CBFB-MYH11 acute myeloid leukemias. Blood. 2010;115 (2):198-205.

42. Inaba H, Coustan-Smith E, Cao X y col. Comparative analysis of different approaches to measure treatment response in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2012; 30(29):3625-3632.

43. Segerink WH, de Hass V, Kaspers GJL. Measurable residual disease in pediatric acute myeloid leukemia: a systematic review. Expert Review of Anticancer Therapy. 2021; 21(4):451-459.

44. Kremer LC, Van Dalen EC, Offringa M y col. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. Ann Oncol. 2002; 13(4):503-512.

45. Klein K, Kaspers GJL. A review of liposomal daunorubicin in the treatment of acute leukemia. Oncol Hematol Rev (US). 2013; 9 (2):142-148.

46. Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP y col. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. Blood. 2013; 122(1):37-43.

47. Burnett AK, Russell NH, Hills RK y col. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. J Clin Oncol. 2013; 31(27):3360-3368.

48. Gamis AS, Alonzo TA, Meshinchi S y col. Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with de novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. J Clin Oncol. 2014; 32(27):3021-3032.

49. Parigger J, Zwaan CM, Reinhardt Dy col. Dose-related efficacy and toxicity of gemtuzumab ozogamicin in pediatric acute myeloid leukemia. Expert Rev Anticancer Ther. 2016; 16(2):137-146.

50. Gibson BE, Webb DK, Howman AJ y col. Results of a randomized trial in children with acute myeloid leukaemia: medical research council AML12 trial. Br J Haematol. 2011; 155(3):366-376.

51. Hasle H, Abrahamsson J, Forestier E y col. Gemtuzumab ozogamicin as post consolidation therapy does not prevent relapse in children with AML: results from NOPHO-AML 2004. Blood. 2012;120(5):978-984

52. Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T y col. Treatment of childhood acute myeloblastic leukemia: dose intensification improves outcome and maintenance therapy is of no benefit–multicenter studies of the French LAME (Leucemie Aigue Myeloblastique Enfant) Cooperative Group. Leukemia. 2005; 19(12):2082-2089.

53. Lange, Beverly J, Yang RK, Gan J y col. Soluble Interleukin-2 receptor activation in a Children's Oncology Group randomized trial of interleukin-2 therapy for pediatric acute myeloid leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2011; 57:398-405.

54. Pui CH & Howard S. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. Lancet Oncol. 2008; 9(3):257-268.

55. Chen J & Glasser CH. New and Emerging Targeted Therapies for Pediatric Acute Myeloid Leukemia (AML). Children. 2020; 7(12):1-16

56. Bohl SR, Bullinger L, Rucker FG. New targeted agents in acute myeloid leukemia: New hope on the rise. Int J Mol Sci. 2019; 20(8):1-19.

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.

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en leucemia mieloide aguda en la población pediátrica

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in acute myeloblastic leukemia (AML) in the pediatric setting

Fernández Escobar, Nicolás

Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Hospital Ricardo Gutiérrez, CABA

nicnandez@yahoo.com.ar

LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 531-540
Octubre 2021

Palabras claves: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, leucemia mieloide aguda, población pediátrica.

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation, acute myeloblastic leukemia, pediatric setting.

Introducción

La sobrevida en leucemia mieloide aguda (LMA) pediátrica ha mejorado considerablemente en las últimas décadas. Actualmente, hasta el 90% de todos los pacientes logran la remisión, y aproximadamente el 60-65% serán sobrevivientes a largo plazo[1,2]. Los resultados se atribuyen principalmente al avance en la terapia de sostén, la respuesta al tratamiento instaurado y a un conocimiento más exhaustivo de la biología de la enfermedad[1]. Las técnicas perfeccionadas de TCPH, mejores cuidados intensivos[3] y drogas antimicóticas más eficientes colaboran en la mejor sobrevida de pacientes de alto riesgo con LMA pediátrica[4].

Clásicamente el tratamiento de la LMA consiste en un período de inducción con diferentes regímenes de quimioterapia intensiva que están basados en el uso de citarabina y antraciclínicos, seguidos posteriormente por una consolidación. Las posibilidades luego se plantean sobre dos pilares: quimioterapia con el fin de intensificar el tratamiento o TCPH.

Las indicaciones y los beneficios del TCPH han sido motivo de controversia permanente en el campo de la LMA pediátrica. La falta de ensayos aleatorios y las mejoras paralelas en los regímenes basados en quimioterapia y el TCPH han dificultado las comparaciones de los dos enfoques de tratamiento y el consiguiente consenso sobre cuándo indicar el TCPH en primera remisión completa (1RC) y cuándo el TCPH para pacientes con LMA en recaída.

La comparación entre la quimioterapia sola y TCPH post consolidación se complica aún más por una mayor carga de toxicidad a largo plazo después del TCPH y una mayor mortalidad durante la reinducción después de la recaída, lo que reduce la posibilidad de que se le ofrezca en la segunda remisión completa (2RC). La mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT) del TCPH podría contrarrestar

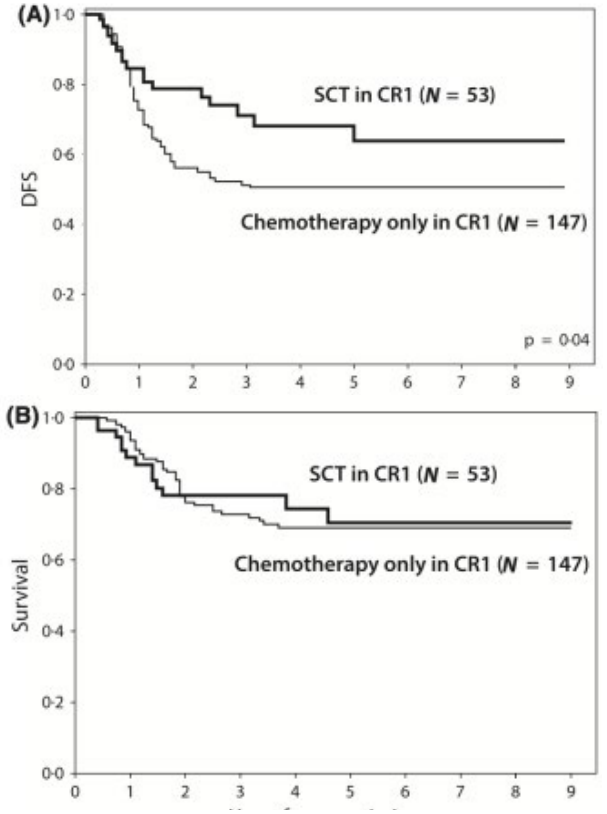
el beneficio del mismo. Sin embargo, estudios recientes en niños trasplantados han mostrado una mortalidad muy baja a pesar de utilizar principalmente donantes no emparentados (DnE) compatibles[5].

Existe consenso en los diferentes grupos respecto a que los niños que tienen leucemia promielocítica aguda (LPM), leucemia mieloide asociada a síndrome de Down (LM-SD), t(8,21) o inv (16) / t(16,16) no deben recibir TCPH alogénico en primera remisión.

Antecedentes

Muchos protocolos de la década del 90 utilizaron la disponibilidad de un hermano HLA compatible (donante con paridad completa) como la principal y a menudo única indicación para el TCPH. Esta aleatorización biológica resultó en una mejor sobrevida libre de enfermedad (SLE) en los pacientes trasplantados en 1RC, pero sin diferencias en la sobrevida global (SG)[6-8] (Figura 1).

Figura 1. Probabilidad de sobrevida para pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda de acuerdo a la terapia recibida post remisión[8]. (A) Sobrevida libre de evento y (B) sobrevida global. Datos del NOPHO - AML 93. 1CR = primera remisión completa y SCT = trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.



Los resultados reflejaron que el TCPH tiene un efecto antileucémico significativo, reduciendo la tasa de recaída, pero contrarrestado por el aumento de la MRT y la tasa de rescate superior en pacientes tratados con quimioterapia solo en 1RC.

Si se puede aceptar o no utilizar como donante solamente familiares con paridad completa o también DnE en primera remisión para realizar TCPH alogénico, es una cuestión que ha variado significativamente entre los diferentes estudios clínicos hasta la fecha, lo que resulta en un promedio de TCPH realizados del 11-29% en las diferentes cohortes de pacientes con LMA en 1RC[9].

Niewerth y col., en una revisión del 2010, describieron los ensayos de fase III de niños con LMA, comparando la consolidación con quimioterapia solamente versus el TCPH. Concluyeron que el mismo en 1RC en general no se puede recomendar[10]. Sin embargo, la revisión no abordó la función del TCPH en los diferentes subgrupos de LMA y tampoco la función de la estratificación basada en la respuesta a la enfermedad residual mínima (ERM).

Las mejoras limitadas en la SG después del TCPH en comparación con la quimioterapia sola y la mayor carga de efectos tardíos después del trasplante llevaron al grupo de Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) a abandonar el TCPH en 1RC para todos los grupos de riesgo en 2006[11] y reservar el TCPH para la terapia de rescate después de una recaída, conducta que luego se corrigió en el nuevo protocolo donde fue reintroducido para la LMA de alto riesgo (AR)[12].

Recientemente Sauer y col., en una publicación del grupo BFM, mostraron los resultados del protocolo LMA SCT-BFM 2007 con 140 pacientes que recibieron TCPH alogénico de acuerdo a las siguientes características del diseño[2]:

• Pacientes con primera recaída luego de la terapia inicial (Figura 2):

a) que lograron una 2RC = recibieron un TCPH de DFC con régimen mieloablativo con busulfán + ciclofosfamida + melfalán (BuCyMeL).

b) que respondieron pobremente a la terapia de recaída (más del 20% de blastos al día 28 de la reinducción) = recibieron un TCPH de DFC con régimen de intensidad reducida (RIC) con (FLAMSA) o TCPH de donante haploidéntico sin no tenían DFC.

• Pacientes que no respondieron en forma primaria al tratamiento (más del 20% de blastos antes o más

de 5% después de la II inducción). = recibieron un TCPH de DFC con régimen de intensidad reducida (RIC) con (FLAMSA) o TCPH de donante haploidéntico sin no tenían DFC (Figura 3).

• Pacientes con LMA recientemente diagnosticada de alto riesgo en 1RC (definido por el rearreglo del 12p, monosomía 7, t(4;11), t(5;11), t(6;11), t(6;9), t(7;12), t(9;22), t(8;16), t(10;11), cariotipo complejo o mutación WT1mut/FLT-ITD) con DFC. Sin DFC no hubo indicación de TCPH en 1RC (Figura 4).

En este protocolo los pacientes fueron trasplantados principalmente en 1RC y la mayoría eran menores de 14 años. Comparativamente, los datos de los ensayos británicos MRC 10 y 12 mostraron una SG del 68% y una incidencia acumulada de recaída (CRI) del 26% después del TCPH de DFC(13). El grupo escandinavo (NOPHO) informó una SLE del 61% en pacientes trasplantados en 1RC con buena respuesta al tratamiento inicial(14) (Figuras 5 y 6).

En esta misma publicación la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) para los pacientes que recibieron ByCyMel fue del 15%. Sin embargo, el análisis intermedio demostró que la MRT después de BuCyMel dependía de la edad, alcanzando el 31% en niños de 12 años o más, y del 9% en menores de 12 años (Figura 7).

En el séptimo informe del EBMT, publicado en 2019, sobre las indicaciones de TCPH para enfermedades hematológicas, tumores sólidos y trastornos inmunitarios, cuyo objetivo siempre es el de proporcionar una guía general sobre las indicaciones de trasplante de acuerdo con la práctica clínica predominante en

Figura 2. Pacientes con primera recaída (2RC y pobre respuesta la recaída)[84]

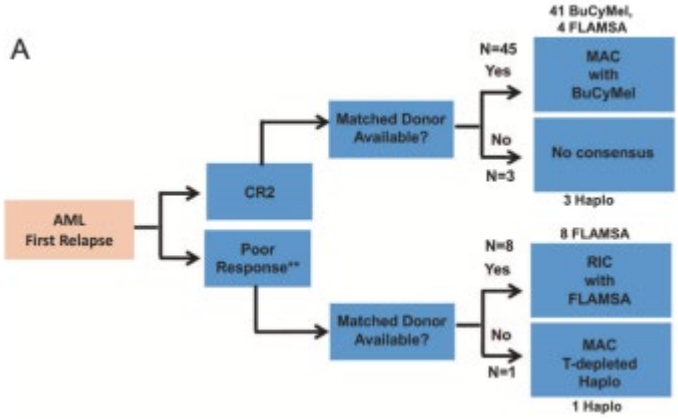


Figura 3. Pacientes sin respuesta primaria al tratamiento[84]

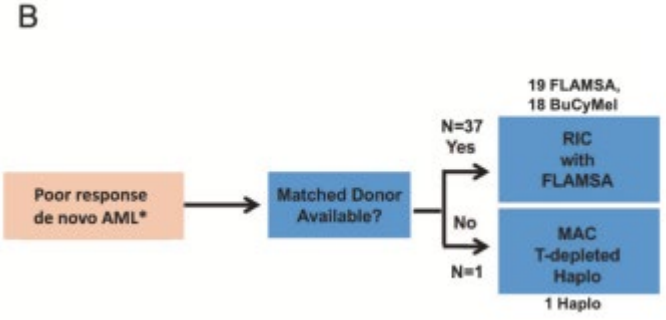
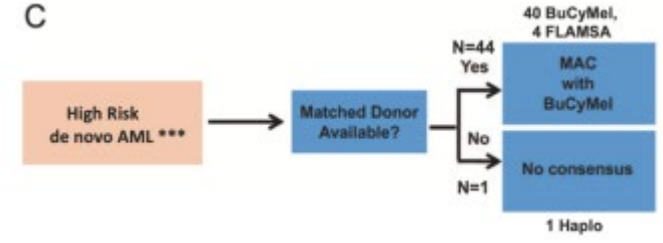


Figura 4. Paciente con LMA AR en 1RC[84]



los países y centros de EBMT, se hicieron recomendaciones que resultan de alto valor científico[15] y que siempre son tenidas en cuenta a la hora de confeccionar las guías locales.

Estratificación: ¿cómo definimos los grupos de riesgo en LMA pediátrica?

Según Hasle comenta en su publicación[3], la estratificación del riesgo se ha convertido en un factor de vital importancia para individualizar y optimizar el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil. En comparación con la LLA, los diferentes tratamientos basados en la estratificación han sido utilizados mucho menos en LMA, donde los brazos de tratamiento se limitan principalmente a la quimioterapia intensiva con o sin TCPH (Figura 8). Los candidatos a TCPH se han identificado mediante la asignación al grupo de AR y la disponibilidad de donantes. Sin embargo, la definición de AR varía tanto que algunos protocolos asignan sólo el 15% a este grupo, frente a otros grupos que consideran al 80% de los pacientes como AR.

Figura 5. OS (SG), EFS (SLE) y CRI de pacientes con LMA AR en 1RC sometidos a TCPH con esquema BUCyMel[84]

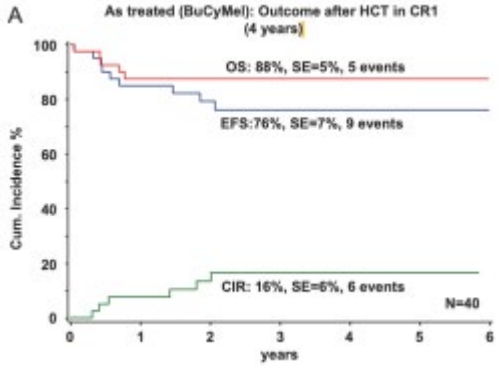


Figura 6. OS (SG), EFS (SLE) y CIR de pacientes con LMA en 2RC sometidos a TCPH con esquema BUCyMel[84]

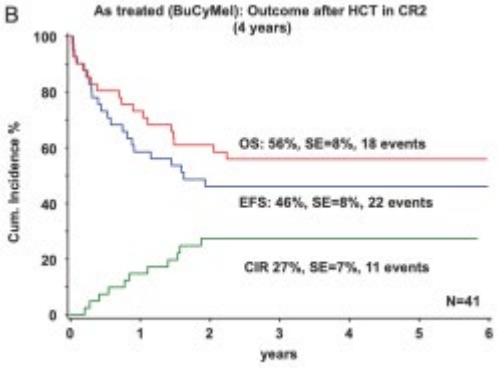


Figura 7. OS (SG), EFS (SLE) y CIR de LMA en 1RC (menores de 12 años) sometidos a TCPH con BUCyMel[84]

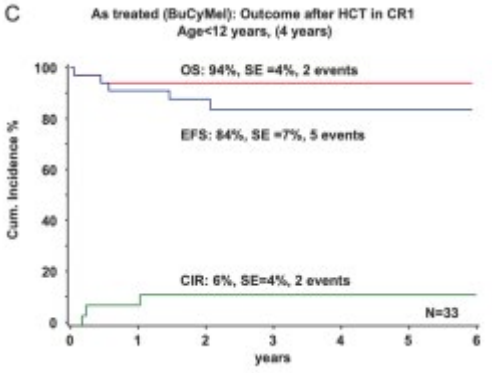
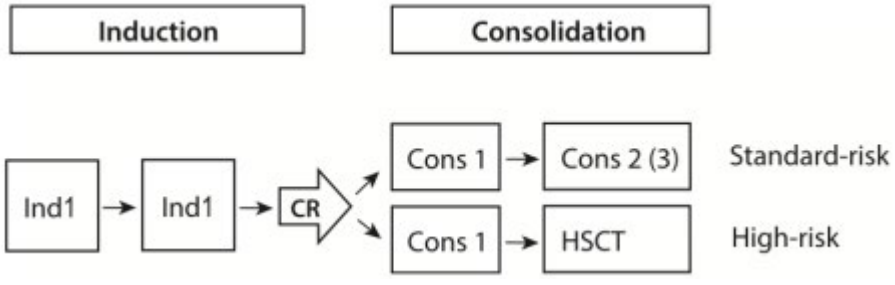


Figura 8. Vista general del tratamiento y de la estratificación de riesgo para los pacientes pediátricos con LMA[85]



Horan y col., en su metanálisis publicado en 2018(16), compararon el TCPH y la quimioterapia para niños inscritos en ensayos de AML del Grupo de Oncología Pediátrica (POG) y el Consejo de Investigación Médica (MRC). Los grupos de riesgo se definieron por mala respuesta al tratamiento y/o por el estudio citogenético. Se encontró un beneficio para el TCPH sólo en pacientes de riesgo intermedio (SG 61% frente a 51%). Sin embargo, se incluyeron muy pocos pacientes en el grupo de AR como para sacar conclusiones sólidas.

El estudio St Jude AML02 no mostró diferencias en la SG entre los pacientes con AR sometidos a TCPH versus los que sólo recibieron quimioterapia. Cuando el análisis se limitó a pacientes con AR con ERM superior al 1% después de la primera inducción, la SG fue mejor entre los que se sometieron a TCPH en comparación con los que no (43% vs 23%).

El estudio citogenético ha sido el criterio principal para la estratificación de grupos de riesgo según el trabajo del grupo MRC-AML. Gracias a los hallazgos en estos estudios se identifican grupos de bajo riesgo con pronóstico favorable y, por lo tanto, sin indicación de TCPH.

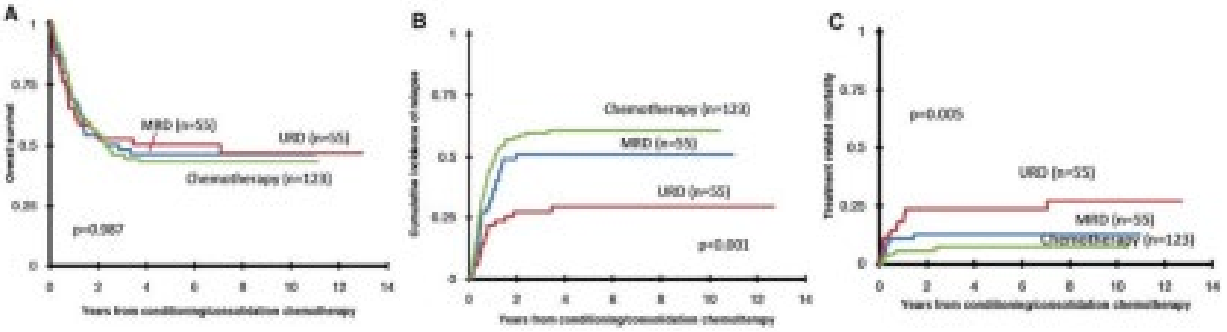
Las características citogenéticas adversas se definieron originalmente como -5, -7, del (5q), 3q anormal o complejo (al menos cinco anomalías citogenéticas no relacionadas). El riesgo intermedio incluyó el cariotipo normal y todos los demás no incluidos como adversos o favorables. El grupo de MRC revisó los criterios en 2010 y amplió las anomalías citogenéticas adversas para incluir; anomalías 3q, del (5q), -5, -7, del (7q), *KMT2A* (MLL) excluyendo t(9;11) (p21;q23) y t(11;19) (q23;p13), t(9;22) (q34;q11), -17 o complejo (al menos cuatro anomalías citogenéticas no relacionadas).

La fusión *NUP98/NSD1* debido a la t críptica (5;11) (q35;p15) ocurre en casi el 20% de los niños con LMA con cariotipo normal, y a menudo se asocia con duplicación en tándem interna (ITD) de *FLT3*, resultados y rescates con la quimioterapia muy adversos. Los datos sobre el TCPH en *NUP98/NSD1* son muy escasos, pero sugieren un beneficio del TCPH en 1RC.

Casi todos los grupos consideran que la monosomía 7 es un factor pronóstico adverso, por lo tanto, se considera para el TCPH en 1RC. Un estudio internacional de 172 niños con LMA y monosomía 7 mostró que el TCPH no tuvo un impacto significativo en la supervivencia entre los pacientes que habían alcanzado la RC. Sin embargo, la SG a 3 años para los pacientes que no alcanzaron la RC fue de 31% con TCPH vs ningún sobreviviente sin TCPH. Los resultados de la monosomía 7 indican que, al menos para algunos grupos citogenéticos adversos, una respuesta favorable a la quimioterapia de inducción puede superar el impacto pronóstico negativo.

Los ensayos del *Children's Oncology Group* (COG) y del *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) revisaron 233 LMA pediátricas con citogenético de alto riesgo (monosomía 7/del (7q), monosomía 5/del (5q), anomalías de 3q, t(6;9)(p23;q34) o cariotipo complejo). Se administró quimioterapia sola a 123 pacientes, mientras que 55 recibieron TCPH de donante familiar compatible (DFC) y 55 recibieron TCPH con DnE. La SG a 5 años desde el momento de la quimioterapia de consolidación o el acondicionamiento del trasplante fue similar con la quimioterapia (43%), DFC (46%) o DnE (50%). Los hallazgos no respaldaron el uso preferencial del TCPH sobre la quimioterapia sola para los niños con LMA de alto riesgo definido por el estudio citogenético en 1RC[17] (Figura 9).

Figura 9. Sobrevida global, riesgo de recaída y mortalidad relacionada al tratamiento para cada grupo de tratamiento[17] (MRD = DFC, URD = DnE y Chemotherapy = quimioterapia).

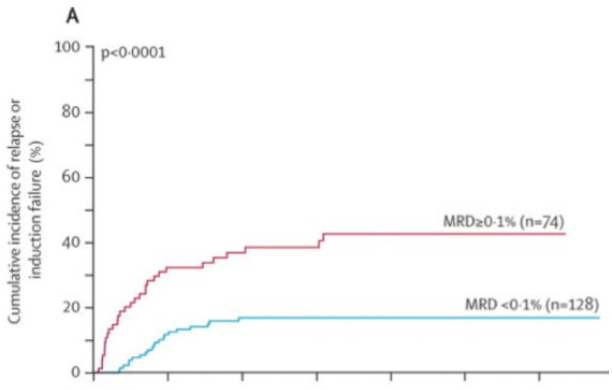


La clasificación más reciente de la LMA de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se basa principalmente en el estudio citogenético/molecular.
El *FLT3-ITD* es común en la LMA del adulto, pero sólo se encuentra entre el 10-30% de la LMA pediátrica y se asocia con una menor probabilidad de remisión y un mayor riesgo de recaída. Los pacientes con *FLT3-ITD* y una proporción alélica baja o en combinación con una mutación NPM1 tienen un resultado similar a otros pacientes con LMA, mientras que *FLT3-ITD* y una carga alélica alta y sin una mutación NMP1 tienen un riesgo muy alto de recaída y beneficiarse del TCPH en 1RC. No se sabe si el uso de inhibidores de *FLT3* en combinación con quimioterapia puede mejorar el resultado hasta un grado en el que el TCPH ya no esté indicado.
La mala respuesta (más del 15% de blastos después de la primera inducción) o la enfermedad resistente (sin RC después de dos ciclos de inducción) se asocia con una disminución de la SG a 5 años que varía entre el 25% en MRC 10 y *Children's Cancer Group* (CCG) 213 y 45-50% en NOPHO-AML 93 y BFM-AML 93. Estos estudios ofrecieron TCPH a pacientes con un hermano donante solamente. Los ensayos de la Sociedad Nórdica de Hematología y Oncología Pediátrica (NOPHO) -AML 2004 y AML 02 y un estudio de un solo centro de Minnesota utilizaron el mejor donante disponible para pacientes con mala respuesta y encontraron una SG a 3-5 años entre 55 y 70%. Los pacientes con más del 5% de blastos en el día 15 en el ensayo AML-BFM 98 tuvieron una SLE a 5 años del 29% si no había un donante disponible frente al 50% en aquéllos con un donante (no significativo)[18-24].
Los pacientes que no logran la RC tienen un pronóstico desalentador. El trasplante de células madre hematopoyéticas en el fracaso de la inducción primaria da como resultado una supervivencia a 5 años del 20%, lo que sugiere que el TCPH puede curar al menos a algunos niños con enfermedad más resistente. La edad más joven, menos regímenes de inducción y menos blastos de médula ósea previos al TCPH indican un posible mejor resultado después del TCPH. Los nuevos regímenes de acondicionamiento, por ejemplo: clofarabina y busulfán (Bu), pueden mejorar el resultado en pacientes que no ingresan en remisión[25-27].
La terapia de inducción agresiva seguida de TCPH en RC con el mejor donante disponible da como resultado una SG de aproximadamente el 70%, neutralizando así el impacto negativo de la mala respuesta inicial[5].

Enfermedad mínima residual

La remisión morfológica completa después de la quimioterapia de inducción se logra en más del 90% de la LMA pediátrica, pero el 30-40% aún recae. Los pacientes con una respuesta intermedia a la primera inducción (5-15% de blastos) pero en remisión morfológica después de la segunda inducción tienen un alto riesgo de recaída.
La identificación de la ERM durante la remisión morfológica puede permitir la identificación de aquellos pacientes con mayor riesgo de recaída[28,29].
Se han desarrollado dos enfoques principales para la detección de EMR[30,31].
• La citometría de flujo multiparamétrica, con una sensibilidad de 10^{-3} a 10^{-4}, es aplicable en aproximadamente el 90% de los pacientes[32,33].
• La PCR cuantitativa en tiempo real (RQ-PCR), que es muy específica y tiene una sensibilidad de 10^{-4} a 10^{-5*}, pero los marcadores sólo están presentes en el 40-50% de los pacientes[34-36].
La ERM por encima o por debajo del 0,1% después de dos ciclos de inducción es un factor pronóstico independiente muy valioso[13] (Figuras 10 y 11).
El ensayo AML02 basado en *St Jude* encontró un beneficio del TCPH en comparación con la quimioterapia en el grupo de respuesta pobre al limitar el análisis a los pacientes con RA con ERM superior al 1% después de la primera inducción[13]. El estudio NOPHO-AML 2004 también indica que los pacientes con enfermedad residual pueden beneficiarse del TCPH. Muchos ensayos clínicos pediátricos

Figura 10. Incidencia acumulada de recaída según EMR positiva o negativa luego de la inducción I[13]



internacionales actuales han incorporado las pruebas de ERM con el fin de refinar los criterios y los puntos temporales para las intervenciones relevantes, incluido el TCPH en 1RC[18].

Leucemia mieloide aguda en recaída

La recaída sigue siendo la principal causa de fracaso del tratamiento en la LMA pediátrica. El TCPH sigue siendo la mejor posibilidad de curación en pacientes en recaída. Sin embargo, el riesgo de segundas recaídas y toxicidad relacionada con el trasplante sigue siendo alto. La mortalidad relacionada con el tratamiento ha sido una barrera para el éxito del TCPH en 2RC, pero ha disminuido notablemente durante las últimas dos décadas y ahora está muy por debajo del 20%. Las mejoras crecientes en la selección de donantes (HLA en alta resolución) y la mejora en el TCPH de DnE han aumentado la sobrevida después de la recaída al 35-40%[3-39] (Figura 12).

Se puede lograr una segunda remisión en 65 a 70% de la LMA en recaída. El estudio citogenético favorable, la duración prolongada de la primera remisión, la ausencia de TCPH en 1RC y la respuesta a la reinducción son importantes para la sobrevida. Aquéllos que recaen antes de los 12 meses desde el diagnóstico tienen una SG a 5 años de menos del 20% en comparación con hasta 48% para aquéllos que recaen más de 1 año después del diagnóstico. Los pacientes sin TCPH en 1RC y que reciben TCPH en 2RC tienen una sobrevida a 5 años de hasta 62%. Para los pacientes que no logran la 2RC antes del TCPH, puede haber aproximadamente un 20% de posibilidades de convertirse en sobrevivientes a largo plazo.

El TCPH de DnE con HLA con paridad completa utilizando protocolos modernos produce resultados similares a los de donantes hermanos con HLA idéntico. Para aquellos pacientes que no tienen un donante adecuado, se han explorado terapias experimentales con donantes haploidénticos o incompatibles con resultados prometedores[40-45] (Figura 13).

Figura 11. Incidencia acumulada de recaída según la EMR positiva o negativa luego de la Inducción II[13]

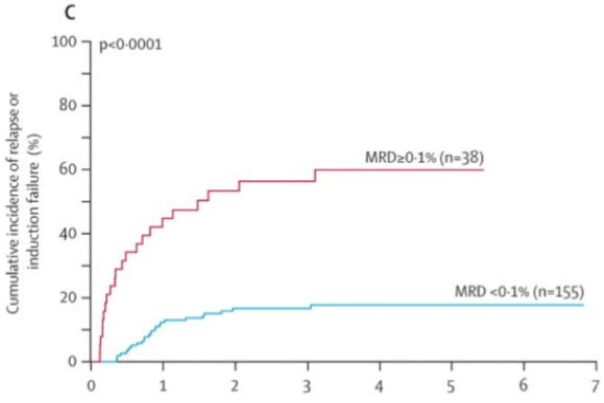


Figura 12. Sobrevida global mejorada en LMA en recaída que realizan 1er TCPH. Resultados del grupo BFM

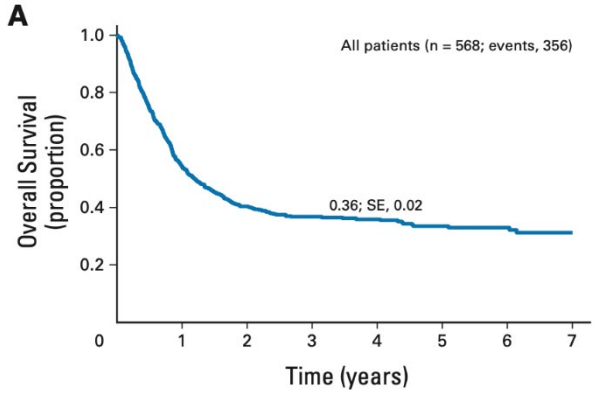


Figura 13. Curvas de Kaplan Meier. SLE y SG a 3 años. TCPH en 1RC utilizando DnE versus DFC[32]

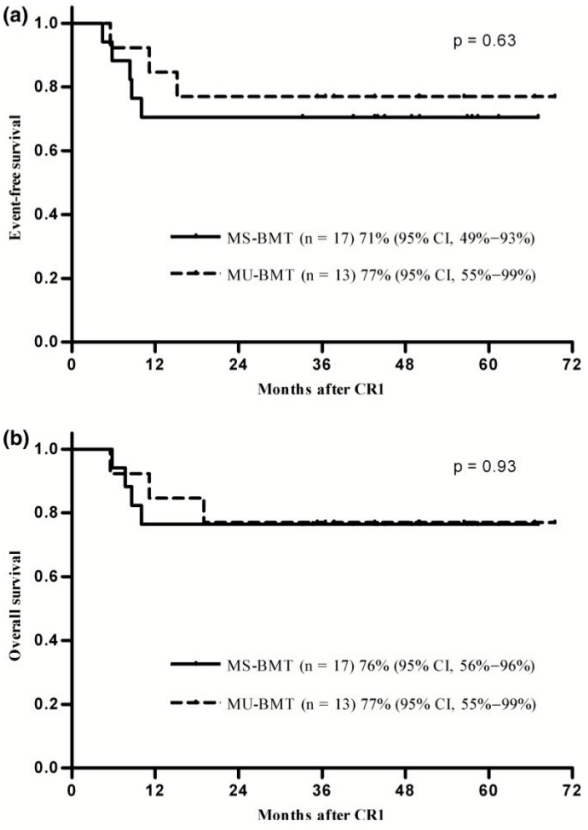


Fig. 1. Kaplan–Meier estimates of event-free survival (a) and overall survival (b) at three yr for HLA-matched sibling BMT (MS-BMT) and HLA-matched unrelated BMT (MU-BMT). CI indicates confidence interval.

Un segundo TCPH puede tener potencial curativo, especialmente en pacientes con recaídas tardías y que responden a la quimioterapia de reinducción, donde se puede esperar una sobrevida a largo plazo de hasta el 35%[46,47].

Fuentes, regímenes y TCPH

Las mejoras en el soporte y en la selección de donantes mediante la tecnología de tipificación genómica (HLA en alta resolución) han mejorado el resultado después de los TCPH de DnE para que sea una alternativa equivalente al TCPH de DFC en el tratamiento de pacientes pediátricos con LMA.

El uso de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) de sangre periférica como alternativa a las CPH de la médula ósea se asocia con un enraizamiento más rápido, pero también con una sobrevida menor y un aumento de la enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICH). El trasplante de cordón umbilical representa una fuente de CPH disponible para un número creciente de niños y con mejores resultados en países de Europa[49].

Los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida (RIC) han mostrado resultados favorables en adultos con LMA, pero ha habido experiencias muy limitadas en niños. Una serie francesa incluyó a ocho niños con LMA considerados no elegibles para un trasplante mieloablativo debido a una infección grave o una terapia mieloablativa previa, y encontró una sobrevida libre de eventos a los 3 años del 75%[72]. Un estudio internacional reciente que comparó RIC (n = 39) con casos emparejados que recibieron regímenes mielosupresores (n = 141) encontró tasas similares de toxicidad, recaída y sobrevida (SG a 5 años 45% frente a 48%).

El acondicionamiento con un régimen a base de busulfán (Bu) es tan eficaz como los que implican la irradiación corporal total (TBI) y se asocia con menos efectos tardíos. El régimen de acondicionamiento Bu-ciclofosfamida (Cy) ofrece mejores resultados en comparación con TBI-Cy, independientemente de la fuente de CPH y el tipo de donante.

Los resultados del haplo-HSCT han mejorado significativamente durante la última década debido a un mejor control de las alorreacciones de las células T del donante y las complicaciones de la infección. Representan una opción alternativa prometedora para los pacientes sin un hermano compatible o un donante no emparentado. Casi todos los niños tienen fácil acceso a un donante haploidéntico, lo que resulta especialmente atractivo en poblaciones étnicamente diversas que están poco representadas en los registros internacionales de donantes.

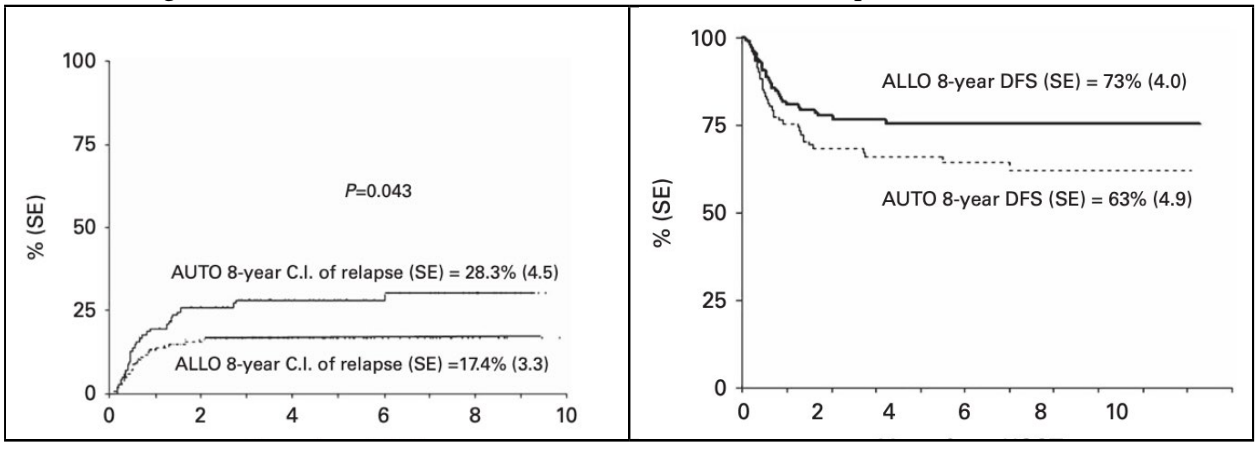
Se ha sugerido que el uso de TCPH autólogo como terapia posterior a la remisión para la LMA proporciona una ventaja sobre la quimioterapia en la prevención de la recaída de la leucemia (Figura 14).

Varios grupos de estudio pediátricos utilizaron el procedimiento en las décadas de 1980 y 1990, pero la sobrevida no fue superior en aquellas cohortes que recibieron un trasplante autólogo y la mayoría de los grupos de estudio abandonaron el procedimiento en los protocolos actuales[6,7].

Conclusiones

La indicación de TCPH en LMA pediátrica es aún un punto de controversia. Para tratar de resolverla resulta útil la estratificación de los pacientes en grupos de riesgo en base a las características clínicas, biológicas, citogenéticas y moleculares. Evaluar la

Figura 14. Incidencia de recaída (CIR), DFS (SLE) en TCPH para LMA AR en 1RC.



respuesta a los diferentes tratamientos dentro de estos grupos de riesgo, buscando finalmente poder identificar el más adecuado, incluyendo el TCPH alogénico y sus diferentes variantes, individualizando cada paciente, es el objetivo actual.

Las indicaciones del EBMT 2019 representan, junto con nuestras guías de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH) del mismo año, piedras angulares para tomar decisiones, ya que tienen en cuenta el riesgo de la enfermedad, el riesgo del procedimiento de trasplante y los resultados de las estrategias que no incluyen trasplante. El valor agregado de nuestras guías locales es la de generar propuestas que tienen en cuenta nuestra problemática.

Las decisiones en el TCPH para LMA en 1RC deben tener en cuenta el delicado equilibrio de los pacientes. La balanza debe sopesar en cada caso si buscamos evitar una recaída o la morbilidad/mortalidad asociada al TCPH.

Dados los resultados de TCPH de DnE, la presencia de un donante compatible (relacionado o no) podría ser una indicación de trasplante en algunos subtipos seleccionados de LMA en 1RC. El TCPH en LMA de AR definida tradicionalmente y basado principalmente en la citogenética, no ha demostrado beneficio, pero las aberraciones genéticas específicas y el nivel de ERM después de la inducción podrían identificar un subgrupo de pacientes en los que está indicado el TCPH.

Las controversias en TCPH aún siguen vigentes, pero queda claro que individualizar la indicación en estos casos sigue siendo el recurso a la hora de seleccionar el trasplante en cada paciente.

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

Bibliografía

1. Kaspers, G. J. L. & Creutzig, U y col. Pediatric acute myeloid leukemia: international progress and future directions. Leukemia 2005; 19: 2025–2029.
2. Creutzig, U. y col. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. Blood 2012; vol: 120 3187– 3205.
3. Steinbach, D. y col. Long term survival in children with acute leukaemia and complications requiring mechanical ventilation. Arch. Dis. Child 2011; 96: 1026–1032.
4. Dvorak, C. C. y col. Antifungal prophylaxis in pediatric hematology/oncology: new choices & new data. Pediatr. Blood Cancer 2012; 59: 21–26.
5. Wareham, N. E. y col. Outcome of poor response paediatric AML using early SCT. Eur. J. Haematol 2013; 90: 187–194.
6. Ravindranath, Y. y col. Autologous bone marrow transplantation versus intensive consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia in childhood. Pediatric Oncology Group. N. Engl. J. Med 1996; 334: 1428–1434.
7. Woods, W. G. y col. A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission: a report from the Children's Cancer Group. Blood 2001; vol: 97 56 – 62.
8. Lie, S. O. y col. Treatment stratification based on initial in vivo response in acute myeloid leukaemia in children without Down's syndrome: results of NOPHO-AML trials. Br. J. Haematol 2003; 122: 217–225.
9. Pession, A. y col. Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. Blood 2013; 122: 170 – 178.
10. Niewerth, D., Creutzig, U., Bierings, M. B. y col. L. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. Blood 2010; 116: 2205–2214.
11. Beier, R. y col. Allo-SCT using BU, CY and melphalan for children with AML in second CR. Bone Marrow Transplantation 2013; vol 48: 651–656.
12. Sauer, M. G. y col. Hematopoietic stem cell transplantation for children with acute myeloid leukemia-results of the AML SCT-BFM 2007 trial. Leukemia 2020; vol 34: 613–624.
13. Gibson, B. E. S. y col. Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. Leukemia 2005; vol19: 2130–2138.
14. Abrahamsson, J. y col. Response-guided induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia with excellent remission rate. J. Clin. Oncol 2011; vol 29: 310–315.
15. Duarte, R. F. y col. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. Bone Marrow Transplant 2019; vol 54: 1525–1552.
16. Horan, J. T. y col. Impact of disease risk on efficacy of matched related bone marrow transplantation for pediatric acute myeloid leukemia: the Children's Oncology Group. J. Clin. Oncol 2008; vol 26: 5797–5801.
17. Campo, E. y col. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4 Edition, vol 2. (IARC Who Classification of Tum, 2017).
18. Smith, F. O. y col. Long-term results of children with acute myeloid leukemia: a report of three consecutive Phase III trials by the Children's Cancer Group: CCG 251, CCG 213 and CCG 2891. Leukemia 2005; vol 19: 2054–2062.
19. Lie, S. O. y col. Long-term results in children with AML: NOPHO-AML Study Group – report of three consecutive trials. Leukemia 2005; vol 19: 2090–2100.
20. Creutzig, U. y col. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. Leukemia 2005; vol19: 2030–2042.

21. Burke, M. J., Wagner, J. E., Cao y col. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in first remission abrogates poor outcomes associated with high-risk pediatric acute myeloid leukemia. Biol. Blood Marrow Transplant 2013; vol19: 1021–1025.

22. Klusmann, J.-H. y col. The role of matched sibling donor allogeneic stem cell transplantation in pediatric high-risk acute myeloid leukemia: results from the AML-BFM 98 study. Haematologica 2012; vol 97: 21–29.

23. O'Hare, P. y col. Allogeneic stem cell transplantation for refractory acute myeloid leukemia in pediatric patients: the UK experience. Bone Marrow Transplantation 2017; vol 52: 825–831.

24. Okamoto, Y. y col. Hematopoietic stem-cell transplantation in children with refractory acute myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant 2019; vol 54: 1489–1498.

25. Duval, M. y col. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Acute Leukemia in Relapse or Primary Induction Failure. Journal of Clinical Oncology 2010; vol 28: 3730–3738.

26. Song, K. W. & Lipton, J y col. Is it appropriate to offer allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to patients with primary refractory acute myeloid leukemia? Bone Marrow Transplantation 2005; vol 36: 183–191.

27. Magenau, J. y col. Clofarabine and busulfan conditioning facilitates engraftment and provides significant antitumor activity in nonremission hematologic malignancies. Blood 2011; vol 118: 4258–4264.

28. Loken, M. R. y col. Residual disease detected by multidimensional flow cytometry signifies high relapse risk in patients with de novo acute myeloid leukemia: a report from Children's Oncology Group. Blood 2012; vol 120: 1581–1588.

29. Xu, X.-J. y col. Prognostic significance of flow cytometric minimal residual disease assessment after the first induction course in Chinese childhood acute myeloid leukemia. Leuk. Res 2013; vol 37: 134–138.

30. Grimwade, D., Vyas, P. & Freeman, S y col. Assessment of minimal residual disease in acute myeloid leukemia. Curr. Opin. Oncol 2010; vol 22: 656–663.

31. Buccisano, F. y col. Prognostic and therapeutic implications of minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia. Blood 2012; vol 119: 332–341.

32. Velden, V. H. J. van der y col. Clinical significance of flowcytometric minimal residual disease detection in pediatric acute myeloid leukemia patients treated according to the DCOG ANLL97/MRC AML12 protocol. Leukemia 2010; vol 24: 1599–1606.

33. Ossenkoppele, G. J., van de Loosdrecht, A. A. & Schuurhuis, G. J y col. Review of the relevance of aberrant antigen expression by flow cytometry in myeloid neoplasms. Br. J. Haematol 2011; vol 153: 421–436.

34. Jurlander, J. y col. Persistence of the AML1/ETO fusion transcript in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation for t(8;21) leukemia. Blood 1996; vol 88: 2183–2191.

35. Schnittger, S. y col. New score predicting for prognosis in PML-RARA , AML1-ETO , or CBFBMYH11 acute myeloid leukemia based on quantification of fusion transcripts. Blood 2003; vol 102: 2746–2755.

36. Guièze, R. y col. Prognostic value of minimal residual disease by real-time quantitative PCR in acute myeloid leukemia with CBFB-MYH11 rearrangement: the French experience. Leukemia 2010; vol 24: 1386–1388.

37. Abrahamsson, J. y col. Improved outcome after relapse in children with acute myeloid leukaemia. Br. J. Haematol 2007; vol 136: 229–236.

38. Kaspers, G. J. L. y col. Improved Outcome in Pediatric Relapsed Acute Myeloid Leukemia: Results of a Randomized Trial on Liposomal Daunorubicin by the International BFM Study Group. Journal of Clinical Oncology 2013; vol 31: 599–607.

39. Quarello, P. y col. Outcome of children with acute myeloid leukaemia (AML) experiencing primary induction failure in the AIEOP AML 2002/01 clinical trial. Br. J. Haematol 2015; vol 171: 566–573.

40. Sander, A. y col. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. Leukemia 2010; vol 24: 1422–1428.

41. Bunin, N. J. y col. Unrelated Donor Bone Marrow Transplantation for Children with Acute Myeloid Leukemia Beyond First Remission or Refractory to Chemotherapy. Journal of Clinical Oncology 2008; vol 26: 4326–4332.

42. Arceci, R. J y col. Outcomes of pediatric bone marrow transplantation for leukemia and myelodysplasia using matched sibling, mismatched related, or matched unrelated donors. Yearbook of Oncology 2011; vol 2011: 155–156.

43. Leung, W. y col. High success rate of hematopoietic cell transplantation regardless of donor source in children with very high-risk leukemia. Blood 2011; vol 118: 223–230.

44. Savani, B. N. y col. Management of relapse after allo-SCT for AML and the role of second transplantation. Bone Marrow Transplant 2009. Vol 44: 769–777.

45. Bajwa, R. y col. Outcome of children who experience disease relapse following allogeneic hematopoietic SCT for hematologic malignancies. Bone Marrow Transplantation 2013; vol 48: 661–665.

46. Moore, J. y col. Equivalent survival for sibling and unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. Biol. Blood Marrow Transplant 2007; vol 13: 601–607.

47. Lee, D.-H. y col. Comparable outcomes of HLA-matched unrelated and HLA-identical sibling donor bone marrow transplantation for childhood acute myeloid leukemia in first remission. Pediatr. Transplant 2009; vol 13: 210–216.

48. Shinzato, A. y col. PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA-matched sibling donor. Pediatric Blood & Cancer 2013; vol 60: 1513–1519.

49. Ballen, K. K., Gluckman, E. & Broxmeyer, H. E y col. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. Blood 2013; vol 122: 491–498.

50. Paillard, C. y col. Reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation in pediatric malignancies: a report from the Société Française des Cancers de l'Enfant and the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. Bone Marrow Transplantation 2013; vol 48: 1401–1408.

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.

Linfoma de Hodgkin pediátrico. Seguimiento y sobrevida en el largo plazo: cuando la mirada en el tiempo enseña mejor. Un enfoque epistemológico.

Pediatric Hodgkin lymphoma. Long-term follow up and outcome: time teaches best. An epistemological view.

Zubizarreta, Pedro

Servicio de Hematología y Oncología - Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan

pedro.zubizarreta@hotmail.com

LINFOMA DE HODGKIN

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 541-545
Octubre 2021

Palabras claves: linfoma de Hodgkin pediátrico, sobrevida en el largo plazo, injusticia algorítmica.

Keywords: pediatric Hodgkin lymphoma, long term survival, algorithmic injustice.

El linfoma de Hodgkin (LH) es una de las malignidades que tiene mayor expectativa de curación en Pediatría, con una estimación de sobrevida global a 5 años que supera el 95%[1]. Se continúa explorando en ensayos básicos y clínicos nuevos tratamientos destinados a rescatar al 10% de casos con enfermedad refractaria o resistente. Sin embargo, la sobrevida ha demostrado una declinación continua en el largo plazo, producto tanto de recaídas tardías como de efectos adversos tardíos secundarios al tratamiento en pacientes pediátricos sobrevivientes de un LH[2].

El foco principal en Pediatría se puso entonces en el desarrollo de variadas estrategias, a menudo muy diferentes de las que se usan en adultos con LH, dirigidas a identificar el balance óptimo en los tratamientos, de modo de asegurar el sostenimiento de altas tasas de sobrevida y evitar la morbilidad de los efectos adversos en el largo plazo.

La sobrevida libre de eventos a 5 años ha servido para comparar la eficacia de tratamientos a corto plazo, pero en enfermedades con altas tasas de curabilidad, la sobrevida global en el largo plazo es el estándar de oro.

Si bien la sobrevida global a 5 años ha servido como parámetro de éxito de los tratamientos, los pacientes con LH en la niñez y la adolescencia representan una población única con muchas décadas de vida por delante y un riesgo de aparición de secuelas que se pondrán en evidencia en el largo plazo. El seguimiento de 5 años no refleja entonces en forma adecuada el riesgo incrementado en morbilidad y mortalidad que experimentará este grupo poblacional a lo largo de su vida.

El seguimiento de sobrevivientes de cáncer en niños y adolescentes documentó una carga significativa de riesgo acumulado de morbimortalidad expresado en el largo plazo[3].

A pesar de los tratamientos adaptados al riesgo, el riesgo de morbilidad y muerte prematura por neoplasias secundarias, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar y otras condiciones crónicas de salud, permanecen significativamente elevadas en

los sobrevivientes con seguimiento prolongado[4,5].

La experiencia acumulada en las últimas décadas nos ha dejado un gran cúmulo de datos en favor de la necesidad de adaptar los tratamientos en función de la estadificación y la respuesta al tratamiento, de modo de minimizar los efectos adversos en el corto y en el largo plazo[6].

Inicialmente la terapia radiante en campo extendido probó ser muy efectiva en adultos con LH localizado, mientras se administraba quimioterapia en la enfermedad avanzada en base a combinaciones de mecloretamina, vincristina, procarbacina y prednisona (MOPP), así como doxorrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina (ABVD) o modalidades combinadas de mayor toxicidad (BEACOPP). Estos tratamientos se modificaron en su administración a las poblaciones pediátricas en términos de las dosis de radioterapia y la reducción de los campos de radioterapia, sustentando las estrategias en el uso de quimioterapia para todos los estadíos. Con la idea de disminuir la toxicidad, se realizaron numerosas modificaciones a los tratamientos clásicos del inicio a lo largo de los años[7-9].

El uso de agentes alquilantes se fue reduciendo, y el número y la composición de los ciclos de quimioterapia se fueron adaptando según el riesgo de los factores individuales. El concepto de utilizar la respuesta temprana para adaptar los tratamientos los fue refinando aún más.

La procarbacina fue gradualmente eliminada para reducir el riesgo de infertilidad. La disminución de los alquilantes en general mejoró la incidencia de leucemias secundarias. Del mismo modo las dosis de antraciclínicos o epipodofilotoxinas fueron tenidas en cuenta en su toxicidad acumulativa[10].

Durante más de 30 años diferentes grupos cooperativos han ensayado esquemas terapéuticos variados para el LH pediátrico. Los grupos europeos y estadounidenses se inclinaron inicialmente por estrategias de tratamiento combinado[9-29], mientras que en Sudamérica se ensayaron regímenes que excluían la radioterapia en los grupos de bajo riesgo[30-32] e intermedio[32].

Evitar la radioterapia tuvo una resistencia notable en el contexto pediátrico. Los usos y costumbres y la negación de los efectos deletéreos en el largo plazo dificultaron el tránsito a lo que hoy es una tendencia generalizada.

Los resultados del protocolo CCG/COG 5942 fueron un ejemplo elocuente en este sentido[33]. Con un reclutamiento de más de 834 pacientes este estudio comparó en forma aleatorizada la administración o no de radioterapia (LDIFRT campo involucrado en bajas dosis) a todos los estadios de LH que hubiesen alcanzado la remisión completa (RC) luego de recibir quimioterapia con 7 drogas (COPP/ABV) en el riesgo bajo e intermedio (4 y 6 ciclos, respectivamente) y una combinación más intensa de quimioterapia para el riesgo alto (citarabina- etopósido/ COPP/ABV/ ciclofosfamida-vincristina-doxorrubicina-prednisona). Con 501 pacientes aleatorizados, en un análisis de resultados según el tratamiento ofrecido *("as treated")*, la sobrevida libre de eventos (SLE) a 3 años resultó de 93% para el grupo que recibió radioterapia y 85% para el que no (*log-rank test*=0.0024), diferencia que se mantuvo en la comparación de los tres grupos de riesgo. La sobrevida global (SG) a 3 años no demostró diferencias estadísticamente significativas[33]. Wolden y colaboradores publicaron el análisis de los resultados de sobrevida de la misma cohorte con 10 años de seguimiento[34]. En este nuevo análisis las diferencias en SLE no fueron significativas para los grupos de riesgo intermedio y alto y sólo se mantuvo la significación estadística para el bajo riesgo (que por otro lado es el más fácil de rescatar, incluso con tratamientos combinados convencionales). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida global a 10 años para todos los riesgos: 97,1% para los irradiados y 95,9% para los no irradiados (*P:* 0,50).

A pesar de la existencia de estos datos y otros de menor casuística[32,35,36], los protocolos con franca estrategia de restricción de la radioterapia han llegado lentamente en los últimos años.

Actualmente el protocolo EuroNet-PHL-C2 en curso decide la administración o no de radioterapia en función de la respuesta inicial establecida por PET TC (Deauville<4) luego de 2 ciclos de OEPA. Para el alto riesgo existe en este protocolo una aleatorización adicional que compara COPDac con un régimen más intenso (DECOPDac). Con esta estrategia se propone evitar la administración de radioterapia en el 80% de los casos (NCT02684708).

El protocolo cooperativo GALOP 2017 en reclutamiento, se propone no utilizar radioterapia en todos los grupos de riesgo si alcanzan la RC por PET-TC (Deauville <3) al finalizar la quimioterapia. Para ello se utiliza la PET-TC luego de los dos primeros

ciclos de quimioterapia para decidir la intensidad del tratamiento ulterior. En los casos de riesgo intermedio con respuesta incompleta inicial o en todos los casos del riesgo alto, se adiciona el régimen ESHAP alternando con la administración de ABVD (NCT03500133). Con 60 pacientes registrados durante los últimos 3 años, este protocolo ha requerido el uso de RT sólo en el 10 % de los casos, sea por enfermedad refractaria inicial, remisión parcial al finalizar la quimioterapia o recaídas (datos preliminares no publicados).

Resulta entonces crítico establecer los métodos de estratificación con los factores de riesgo presentes al inicio y la correcta estadificación. La respuesta a la quimioterapia inicial medida por expresión volumétrica y metabólica mediante estudios de PET-TC se ha demostrado útil para evaluar la quimiosensibilidad inicial. Del mismo modo, la RC con quimioterapia exclusiva es también una expresión de buena respuesta.

La evaluación de la respuesta inicial y tardía a la quimioterapia permite distinguir también rápidamente a la enfermedad refractaria, que se pone en evidencia por la ausencia de respuesta o la progresión de la enfermedad. Identificar rápidamente esta condición puede resultar beneficioso para avanzar precozmente con esquemas alternativos de mayor intensidad o el uso de tratamientos medicamentosos con diferente mecanismo de acción (i.e. brentuximab-vedotin, inhibidores de puntos de control del ciclo celular).

Existe entonces suficiente evidencia que el LH pediátrico puede tratarse exclusivamente con quimioterapia en aquellos casos que demuestran buena respuesta al tratamiento inicial y eventualmente también en quienes alcanzan una RC al finalizar la quimioterapia.

Un estudio reciente analizó la sobrevida a largo plazo incorporando el concepto de exceso de muertes anuales entre sobrevivientes de cáncer en niños y adolescentes[37]. El exceso de muertes (EM) se calcula sustrayendo el número de muertes esperadas para una población dada teniendo en cuenta sexo, edad y raza a las muertes observadas entre sobrevivientes de cáncer en la infancia y adolescencia. Si realmente estuviéramos progresando en reducir la morbimortalidad en el largo plazo de los sobrevivientes pediátricos de cáncer, incluidos los 5 primeros años, deberíamos observar una reducción en el EM a lo largo del tiempo, teniendo en cuenta que la incidencia de cáncer en la población general se ha mantenido estable.

Tres categorías de EM fueron descriptas en una población correspondiente al 9,4% de la población de los EEUU desde 1975 menores de 20 años de edad, diagnosticadas entre 1975 y 2016: 1- EM dentro de los primeros 5 años del diagnóstico, que reflejan enfermedad progresiva y toxicidad/infección relacionada con el tratamiento inicial; 2- EM entre los 5 y 10 años del diagnóstico que pondría en evidencia recurrencia / enfermedad progresiva y muertes relacionadas con la exposición a tratamientos y 3- EM ocurriendo más allá de los 10 años del diagnóstico, relacionadas principalmente con la toxicidad alejada relacionada con los tratamientos instituidos.

La supervivencia a 5 años en LH ya era muy alta hace 50 años: 87% en 1970[38]. El exceso de muerte a 5 y 10 años fue declinando desde entonces. La gran población de sobrevivientes de LH pediátrico se enfrentó en el largo plazo a la aparición de enfermedades cardiovasculares y segundos tumores con un llamativo incremento en el EM a partir de los 10 años del diagnóstico: 87,7 % en 2016[37]. Este incremento persiste a pesar de los refinamientos en los tratamientos combinados.

La reducción de la exposición a radioterapia es la clave para actuar a favor de la reducción de las secuelas y complicaciones tanto cardiovasculares como los segundos tumores, ambas producto de los tratamientos radiantes a temprana edad.

Los beneficios de no emplear radioterapia impactarán en calidad y esperanza de vida en tiempos subjetivamente alejados para los grupos pediátricos tratantes. Y es en esa clave de subjetividad en la cual se ha negado la evidencia, aún con sólidos datos producto de estudios aleatorizados a largo plazo[33,34].

La ciencia produce conocimiento y evidencias pero muchas veces no puede remontar las barreras de una perspectiva humana del corto plazo y, de una minimización de los riesgos eventuales.

Además la carrera por la publicación de resultados exitosos en el corto plazo (SLE a 5 años) no permite "arriesgar" un "retroceso" por pequeño que sea, en comparación con la propia experiencia histórica.

Diferencias raciales e injusticia algorítmica

Recientemente fue publicado un nuevo estudio epidemiológico donde se concluyó, que la población de raza negra con LH pediátrico tenía una sobrevida

global significativamente inferior a la etnia caucásica[39]. Existe una gran discrepancia entre estudios anteriores que demostraron o no este hallazgo. En un momento de la discusión los autores desestiman los resultados de un estudio reciente del COG[40] que no encontró diferencias estadísticamente significativas en sobrevida por raza para una cohorte de 2071 pacientes con LH pediátrico, aduciendo que "los sujetos participantes de un ensayo clínico tienen características que no se pueden generalizar" (sic).

Sin entrar a pormenorizar en los detalles de estas investigaciones, es proverbial que muchos estudios terminan concluyendo que los individuos de raza negra tienden a enfermarse y a morir más que los blancos. Los estudios norteamericanos nos bombardean, además, con la supuesta existencia de una etnia "hispánica", de dudosa caracterización, donde se reúne un mestizaje profuso entre europeos caucásicos e indígenas americanos de variado origen, zambos, mulatos y múltiples variantes sucedáneas de origen caribeño o sudamericano[41]. En este empecinamiento por demostrar cuestiones vinculables a la raza, se pierde de vista la objetividad científica con mayor frecuencia que para otras cuestiones.

El pensamiento algorítmico, que parte del convencimiento que controla todas las variables, no resulta particularmente adecuado y suele perpetuar el error cuando se pone en juego para manejar y predecir sobre datos sociales. El código se complementa con resultados de probabilidad con significancia estadística, propios de lo biológico, que coadyuvan a sostener una falsa sensación de certeza y seguridad[42].

El teorema de Thomas Bayes (1702-67) vincula la probabilidad condicional de un evento aleatorio A dado B en términos de distribución de probabilidad condicional del evento B dado A. Este mecanismo de vinculación puede tender a privilegiar relaciones espúreas y a amplificar estereotipos sostenidos culturalmente. Se debe ser muy escrupuloso en buscar explicaciones alternativas que sostengan la evidencia, de lo contrario la evidencia confirmará exactamente lo que ya se supone.

El conocimiento médico-científico hunde sus raíces en el ideal racional que posiciona al observador como sujeto estático, desinteresado y autosuficiente, que contempla el mundo exterior desde lejos, de un modo puramente cognitivo.

La ética relacional intenta desenredar nuestras certezas y presupuestos y repensar la Ética de modo amplio apelando a una epistemología comprometida que busque poner en el centro la realidad de una población culturalmente marginalizada. Esto comienza con el reconocimiento de cualquier consideración histórica injusta. Esta visión lleva a interrogar(nos) sobre las asimetrías generadas por el poder jerárquico y nos estimula a considerar el marco sociocultural de un modo más amplio, contingente, interdependiente e interconectado[42].

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

Bibliografía

1. Smith M et al. Declining childhood and adolescent cancer mortality. Cancer. 2014; 120(16):2497-2506.
2. Castellino SM et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Blood. 2011;117:1806-1816.
3. Bhakta N, Liu Q, Ness KK et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: An initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). Lancet. 2017;390:2569-2582.
4. Mertens AC, Yong J, Dietz AC et al. Conditional survival in pediatric malignancies: Analysis of data from the Childhood Cancer Survivor Study and the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. Cancer. 2015;121:1108-1117.
5. Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y et al. Reduction in late mortality among 5-year survivors of childhood cancer. N Engl J Med. 2016;374:833-842.
6. Schellong G, Potter R, Bramswig J et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: The German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90—The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease study group. J Clin Oncol. 1999;17:3736-3744.
7. Kung FH, Schwartz CL, Ferree CR et al. POG 8625: A randomized trial comparing chemotherapy with chemoradiotherapy for children and adolescents with stages I, IIA, IIIA1 Hodgkin Disease: A report from the Children's Oncology Group. J Pediatr Hematol Oncol. 2006;28:362-368.
8. Schwartz CL, Constine LS, Villaluna D et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents withintermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: The results of P9425. Blood. 2009;114:2051-2059.
9. Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dorffel W et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: The GPOH-HD-2002 study. J Clin Oncol. 2010;28:3680-3686.
10. Weiner MA, Leventhal BG, Marcus R et al. Intensive chemotherapy and low-dose radiotherapy for the treatment of advanced-stage Hodgkin's disease in pediatric patients: A Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol. 1991;9:1591-1598.
11. Hutchinson RJ, Fryer CJ, Davis PC et al. MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in children: Results of the Children's Cancer Group phase III trial. J Clin Oncol. 1998;16:897-906.

12. Schellong G, Potter R, Bramswig J et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: The German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90—The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease study group. J Clin Oncol. 1999;17:3736-3744.

13. Donaldson SS, Link MP, Weinstein HJ et al. Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 2007;25: 332-337.

14. Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Holzendorf V et al. Feasibility of VECOPA: A dose-intensive chemotherapy regimen for children and adolescents with intermediate and advanced stage Hodgkin's Lymphoma—Results of the GPOH-HD-2002/VECOPA pilot trial. Leuk Lymphoma. 2014;10:1-17.

15. Schellong GM: The German cooperative therapy studies. An approach to minimize treatment modalities and invasive staging procedures. Cancer Treat Res. 1989;41:277-289.

16. Dorffel W, Luders H, Ruhl U et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: Analysis and outlook. Klin Pädiatr. 2003;215: 139-145.

17. Dorffel W, Ruhl U, Luders H et al. Treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: Final results of the multinational trial GPOH-HD95. J Clin Oncol. 2013;31:1562-1568.

18. Landman-Parker J, Pacquement H, Leblanc T et al. Localized childhood Hodgkin's disease: Response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine, and prednisone before low dose radiation therapy—Results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90. J Clin Oncol. 2000;18:1500-1507.

19. Shankar AG, Ashley S, Atra A et al. A limited role for VEEP (vincristine, etoposide, epirubicin, prednisolone) chemotherapy in childhood Hodgkin's disease. Eur J Cancer. 1998;34:2058-2063.

20. Capra M, Hewitt M, Radford M et al. Longterm outcome in children with Hodgkin's lymphoma: The United Kingdom Children's Cancer Study Group HD82 trial. Eur J Cancer. 2007;43:1171-1179.

21. Shankar A, Visaduraki M, Hayward J et al. Clinical outcome in children and adolescents with Hodgkin lymphoma after treatment with chemotherapy alone: The results of the United Kingdom HD3 national cohort trial. Eur J Cancer. 2012;48:108-113.

22. Metzger ML, Weinstein HJ, Hudson MM et al. Association between radiotherapy vs no radiotherapy based on early response to VAMP chemotherapy and survival among children with favorable-risk Hodgkin lymphoma. JAMA. 2012;307: 2609-2616.

23. Friedmann AM, Hudson MM, Weinstein HJ et al. Treatment of unfavorable childhood Hodgkin's disease with VEPA and low-dose, involved-field radiation. J Clin Oncol. 2002;20:3088-3094.

24. Donaldson SS, Hudson MM, Lamborn KR et al. VAMP and low-dose, involved-field radiation for children and adolescents with favorable, early-stage Hodgkin's disease: Results of a prospective clinical trial. J Clin Oncol. 2002;20:3081-3087.

25. Hudson MM, Greenwald C, Thompson E et al. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved-field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 1993;11:100-108.

26. Hudson MM, Krasin M, Link MP et al. Risk-adapted, combined-modality therapy with VAMP/COP and response-based, involved-field radiation for unfavorable pediatric Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 2004;22:4541-4550.

27. Tebbi CK, Mendenhall N, London WB et al. Treatment of stage I, IIA, IIIA1 pediatric Hodgkin disease with doxorubicin, bleomycin, vincristine and etoposide (DBVE) and radiation: A Pediatric Oncology Group (POG) study. Pediatr Blood Cancer. 2006;46: 198-202.

28. Weiner MA, Leventhal B, Brecher ML et al. Randomized study of intensive MOPP-ABVD with or without low-dose total-nodal radiation therapy in the treatment of stages IIB, IIIA2, IIIB, and IV Hodgkin's disease in pediatric patients: A Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol. 1997;15:2769-2779.

29. Pavlovsky S, Schvartzman E, Lastiri F et al. Randomized trial of CVPP for three versus six cycles in favorable-prognosis and CVPP versus AOPE plus radiotherapy in intermediate-prognosis untreated Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 1997;15:2652-2658.

30. Sackmann-Muriel F, Bonesana AC, Pavlovsky S et al. Hodgkin's disease in childhood: therapy results in Argentina. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1981;3:247-254.

31. Zubizarreta P, Alfaro E, Guitter M, Sanchez La Rosa C, Galluzzo ML et al. Children and Adolescent Hodgkin Lymphoma in Argentina: Long-term Results After Combined ABVD and Restricted Radiotherapy. J Pediatr Hematol Oncol. 2017;39:602-608.

32. Nachman JB, Sposto R, Herzog P et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy (CCG 5942). J Clin Oncol. 2002;20:3765-3771.

33. Wolden SL, Chen L, Kelly KM et al. Long term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma: A report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2012;30: 3174-3180.

34. Vecchi V, Pileri S, Burnelli R et al. Treatment of pediatric Hodgkin disease tailored to stage, mediastinal mass, and age: An Italian (AIEOP) multicenter study on 215 patients. Cancer. 1993;72:2049-2057.

35. Castellanos EM, Barrantes JC, Baez LF et al. A chemotherapy only therapeutic approach to pediatric Hodgkin lymphoma: AHOPCA LH 1999. Pediatr Blood Cancer. 2014;61:997-1002.

36. Williams A, Liu Q, Bhakta N, Krull K, Hudson M, RobinsonL and Yasui Y. Rethinking success in Pediatric Oncology: Beyond 5-year survival. J Clin Oncol. 2021, 39:2227-31.

37. Ward E, De Santis C, Robbins A et al. Childhood and adolescent cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2014, 64:83-103.

38. Khullara K, Rivera-Nuñez Z, Jhawarb S, Drachtmanc R, Colec P, Hopped b and Parikha R. Pediatric Hodgkin lymphoma: disparities in survival by race. Leukemia & Lymphoma. 2019, DOI: 10.1080/10428194.2019.1680841.

39. Kahn JM, Kelly K, Pei Q et al. T022 (0042) survival by race/ethnicity in pediatric and adolescent patients with Hodgkin lymphoma. HemaSphere. 2018;2:36.

40. Zubizarreta P. Is there a Hispanic race? Lancet. 1999 Aug 28; 354(9180):780.

41. Abeba Birhane. Algorithmic injustice: a relational ethics. https://doi.org/10.1016/j.patter.2021.100205

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.

Linfoma de Hodgkin en AYA: ¿es una enfermedad diferente?

Hodgkin Lymphoma in AYA: is it a different disease?

Verón, David A.

Hospital Universitario Austral

daveron@cas.austral.edu.ar

LINFOMA DE HODGKIN

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 546-552
Octubre 2021

Palabras claves: linfoma Hodgkin, AYA, biología, tratamiento.

Keywords: Hodgkin lymphoma, AYA, biology, treatment.

En Argentina, en el marco del grupo cooperativo GATLA, se analizó en 2017 lo que sucedió con los pacientes adolescentes entre 14 y 18 años con diagnóstico de linfoma de Hodgkin (LH) que realizaron el tratamiento LH-05 (régimen de adultos) entre el año 2005 y el año 2012 debido a la ausencia de una estrategia pediátrica, y qué sucedió con los pacientes del mismo grupo etario a partir del año 2012 con el inicio de la estrategia pediátrica 11-EHP-12.

La elección de este intervalo de edades tuvo que ver con los pacientes que se incluyeron en ambos protocolos en una randomización ética, dada la ausencia de un protocolo pediátrico consensuado en el grupo hasta el año 2012. Este análisis fue presentado en la conferencia anual de ASH de ese año y en nuestro Congreso Argentino[1,2].

En el protocolo LH05 todos los pacientes fueron tratados con ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, y dacarbazina) y re-evaluados con PET-TC después del 3er. ciclo de ABVD (PET-3). Los pacientes con un índice de Deauville resultado 1-2 fueron considerados en remisión completa (RC) y no recibieron tratamiento adicional. Los pacientes con remisión parcial (RP) y PET-3 con un índice de Deauville resultado 3-5 continuaron con ABVD más radioterapia sobre campos involucrados (IFRT). Los pacientes con enfermedad estable (EE) o enfermedad progresiva (EP) se trataron con quimioterapia de rescate.

En el protocolo 11-EHP-12, los pacientes de alto riesgo (AR) fueron tratados con OEPA (vincristina, etopósido, prednisona y doxorrubicina) / COPDAC (ciclofosfamida, vincristina, prednisona y dacarbazina) más IFRT. Todos los pacientes del alto riesgo recibían radioterapia en este protocolo, 20 Gy si lograban la RC luego de los primeros dos ciclos y 25 Gy si lograban RP. Los pacientes de riesgo intermedio (RI) y de bajo riesgo (BR) fueron tratados con 6 o 4 ciclos de ABVD respectivamente +/- IFRT a 20 Gy de acuerdo con la respuesta, los pacientes que lograban una RC no recibían radioterapia.

A diferencia, entonces, del ensayo LH05 para adultos, el ensayo pediátrico 11-EHP-12 implicó una terapia con mayor intensidad de dosis de quimioterapia además de radioterapia en todos los pacientes de AR y los pacientes en RP de riesgo intermedio y bajo. La asignación de grupos de riesgo fue la siguiente: 11-EHP-12 de acuerdo con la clasificación del Consorcio Stanford / Danna Farber / SJCRH donde los estadíos IIB, IIIB y IV corresponden al alto riesgo. LH05: riesgo asignado según el Índice de Pronóstico Internacional (AR pacientes: IPS> 2).

Se realizó una búsqueda retrospectiva en la base de datos GATLA de todos los pacientes con edad de 14-18 años tratados para linfoma de Hodgkin dentro de cualquiera de los dos estudios clínicos mencionados. Veinte pacientes del LH-05 y 47 pacientes del 11-EHP-12 cumplieron con los criterios de inclusión para este análisis.

Si bien en el estudio LH05 la sobrevida libre de eventos (SLE) a los 3 años fue del 75% frente al 85% en el 11-EHP-12 (sin diferencia estadísticamente significativa probablemente por el escaso número de pacientes), con una sobrevida global (SG) a los 3 años sin mayores diferencias del 90% y 93% respectivamente, **el dato más destacado que resultó de este análisis fue que los pacientes de 14-18 años en ambos ensayos clínicos tuvieron un resultado inferior respecto al resto de los pacientes de otros grupos de edades en el mismo ensayo.**

Esta observación, sumada a las últimas publicaciones en el mismo sentido, justifica la pregunta realizada acerca de si el LH en pacientes adolescentes y adultos jóvenes (AYA) es una enfermedad diferente.

El linfoma de Hodgkin es una de las patologías oncológicas más frecuente entre adolescentes y adultos jóvenes definidos como tales por el *National Cancer Institute* a los pacientes entre 15 y 39 años.

Desde 1970 a la actualidad, la sobrevida en pacientes AYA se ha incrementado progresivamente. Sin embargo, según el SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) de los EEUU, la tasa de sobrevida relativa (sobrevida comparada respecto a quienes no padecen la enfermedad) analizada por décadas de la vida en pacientes AYA, si bien se mantiene alrededor del 80% en las primeras décadas, declina de manera significativa después de los 40 años[3,4]. Este hecho nos lleva a incorporar como objetivo fundamental en esta población la reducción de la morbimortalidad relacionada con el tratamiento, es decir, reducir el costo de curación[5,6,7,8].

Es de resaltar también que, a pesar de los avances en el tratamiento y las altas tasas de sobrevida logradas hoy en LH, la población de pacientes AYA se enfrenta a barreras importantes y números rezagados cuando se compara la mortalidad y la sobrevida con lo que sucede en la población pediátrica. Es más, si bien los pacientes AYA son el grupo etario más frecuentemente afectado por esta enfermedad, no existe un tratamiento que se considere como *"standard of care"* para pacientes AYA. Identificar el tratamiento óptimo es el gran desafío en pacientes AYA con LH. Algo difícil considerando que muy pocos pacientes entre 15 y 39 años participan en ensayos clínicos, al tiempo que son tratados con regímenes pediátricos y adultos de estudios publicados en los que no suelen participar[9,10,11,12,13].

El costo de curación con los esquemas empleados en la actualidad, las secuelas psico-sociales a largo plazo, el riesgo de enfermedades cardiovasculares y segundas neoplasias, así como la fertilidad futura identifican un grupo de pacientes que se diferencia de niños y adultos[14,15,16]. Es más, se caracterizan por padecer un diagnóstico tardío, en parte, por la dificultad de acceso al sistema de salud por falta de cobertura[17]. E incluso en aquellos países con cobertura universal, los tiempos prolongados para conseguir consultas comparado a lo que sucede en pediatría, atenta también contra un diagnóstico

Características al diagnóstico	LH 05	11-EHP-12
Sexo	14/20 (70%): varones	30/47 (63,8%): varones
Enfermedad localizada/ avanzada	11/9	15/32
Enfermedad voluminosa	5/20 (25%)	20/47 (43%)
Histología	Esclerosis nodular 20/20	Esclerosis nodular 32/47 (68%), celularidad mixta 10/47 (21%), predominio linfocítico nodular 4/47 (9%), no clasificable 1/47 (2%).
Pacientes AR	9 (45%)	32 (68%)

temprano. Finalmente, padecen la baja sospecha de una enfermedad oncológica y, como se dijo, no suelen participar de ensayos clínicos[18,19,20,21,22].

Respecto a la enfermedad, el subtipo escleronodular (EN) es el más frecuente en pacientes AYA correspondiendo al 80% de los casos. En tanto el subtipo celularidad mixta (CM), que se observa con mayor frecuencia en niños, cuando ocurre en adolescentes conlleva, a diferencia de los menores de 15 años, peores resultados.

Este año J. M. Kahn y col. del *Children's Oncology Group* presentaron en el 4to. ISCAYAHL (*International Symposium-ONLINE on Childhood, Adolescent and Young Adult Hodgkin Lymphoma 2021)* el trabajo: *"Outcomes by age in pediatric and adolescent patients treated for de novo Hodgkin lymphoma on contemporary Children's Oncology Group trials"*. Aquí notifican acerca del impacto adverso de la edad (>15 años) sobre el pronóstico de los subtipos histológicos, particularmente la celularidad mixta.

La posibilidad de caracterizar el perfil biológico de este grupo de pacientes está obstaculizada por ejemplo en los Estados Unidos, por el escaso número de muestras que se encuentran en el *Cooperative Human Tissue Network*, donde sólo se guardan el 50% de las muestras que se esperan.

En menores de 15 años el subtipo EN ocurre en el 45% de los casos, en tanto llega al 80% en AYA. CM es más común en niños que en AYA (35 vs 15%) y la exposición previa a EBV incrementa el riesgo de padecer LH y se asocia con CM. En AYA, el LH EN EBV negativo ha sido identificado como una enfermedad heredable vinculada a genotipos relacionados con la inmunidad. Así, los avances en la comprensión de la biología se han realizado a través de estudios retrospectivos. No hay estudios prospectivos que hayan validado biomarcadores pronósticos en LH.

Un estudio de perfil de expresión génica ha identificado en adultos una rúbrica de 23 genes que predicen sobrevida. Sin embargo, la evidencia preliminar sugiere que ese valor predictivo se pierde en pacientes más jóvenes. Los pacientes AYA tienen un perfil de expresión génica que difiere de pacientes adultos. Ha surgido, en consecuencia, un modelo diferente de 16 genes que fue validado en pacientes jóvenes y, más recientemente también, se ha descripto la mayor prevalencia en adolescentes de alteraciones vinculadas con CD274 (PD-L1 y PDCD1LG2 (PDL2)) que permiten una evasión de la respuesta inmunológica anti-tumor como factor pronóstico adverso. La amplificación del Cr 9p24.1 se asoció con estadío avanzado, corta sobrevida libre de progresión en pacientes mayores de 15 años, hecho que abre el racional para el empleo de los inhibidores de puntos de chequeo. Por otro lado, las mutaciones en las vías JAK-STAT y NF-kappa B deben validar su valor pronóstico e implicancias terapéuticas en este grupo[23,24,25].

Nuevos hallazgos en lo que respecta al rol del EBV en la supresión de la expresión de citoquinas inhibitorias arrojó información importante acerca del rol de este virus en la patogénesis del linfoma. Este trabajo ha sido particularmente importante en adolescentes donde la positividad a EBV y el antecedente de infección se asocian con CM y enfermedad de alto riesgo[26,27].

Pacientes adultos y pediátricos son estadificados según el sistema de Ann Arbor con la modificación de Cotswold. La clasificación de Lugano luego modernizó el proceso de estadificación con la incorporación del PET/TC. Las terapias adaptadas al riesgo y a la respuesta temprana son fundamentales a la hora de des-escalar tratamiento y evitar toxicidades tardías, así como para intensificar terapias y mejorar resultados. La asignación de grupos de riesgo, sin embargo, también carece de un índice validado en esta población[28,29].

Respecto a los factores de riesgo clínicos predictivos, a lo largo de los estudios realizados en pacientes adultos por distintos grupos cooperativos se llegó al consenso acerca del concepto de LH de AR. En pediatría, sin embargo, no contamos hasta el momento con un sistema de estadificación uniforme para determinar el riesgo de un paciente en el momento del diagnóstico como sí cuentan los pacientes adultos a través del IPS *(International Prognostic Score)* desarrollado por Hasenclever y Diehl en 1998, en un esfuerzo por identificar mejor en el momento del diagnóstico a aquellos pacientes con un pronóstico pobre que se pueden beneficiar con la intensificación de la terapia[30].

El IPS está compuesto por siete factores que están asociados significativamente con pronóstico desfavorable cuando se presentan en el momento del diagnóstico: albúmina < 4g/dL, hemoglobina < 10,5 g/dL, sexo masculino, edad > 45 años, estadío IV, leucocitosis > 15000/mm^3, linfopenia < 600/mm^3

y/o < 8% del recuento de glóbulos blancos.

Recientemente, Cindy Schwartz mostró un estudio del *Children's Oncology Group* (COG) donde presentó el *"Chilhood Hodgkin International Prognostic Score"* (CHIPS) para predecir sobrevida libre de eventos en niños y adolescentes con LH. El CHIPS está integrado por la enfermedad en estadío IV, fiebre, masa mediastinal voluminosa e hipoalbuminemia junto a la respuesta precoz al tratamiento[31,32,33]. Este índice pudo predecir una SLE cercana al 90% para aquellos pacientes con un CHIPS 0 o 1 (N=589) vs. 78% o 62% para aquéllos con un CHIPS 2 o 3 respectivamente (N= 141 y 32). Actualmente este nuevo índice está siendo validado por otros grupos cooperativos antes de su adopción uniforme, de la misma manera que ocurrió con el IPS en pacientes adultos[34].

Si bien, en general, se asume como LH de alto riesgo aquél con enfermedad voluminosa, en estadío avanzado y síntomas sistémicos, los pacientes AYA son clasificados con el IPS o el CH*(Child)*IPS según la modalidad de tratamiento elegida.

Respecto al tratamiento, no se han conducido ensayos prospectivos en pacientes AYA con LH comparando estrategias pediátricas con estrategias para adultos.

Una serie de estudios ha examinado los resultados en pacientes AYA tratados por LH en ensayos clínicos de adultos y pediátricos[35].

En un análisis retrospectivo, los pacientes de 15 a 17 años tratados por LH avanzado en los regímenes para adultos tuvieron una peor supervivencia general (SG) a 5 y 20 años (81% y 68%) en comparación con pacientes de edad similar que reciben terapia de estilo pediátrico[36].

En un análisis de pacientes AYA tratados en protocolos para adultos en Alemania, la supervivencia libre de progresión (SLP) a 6 años y las estimaciones de SG fueron del 80% y 94% para pacientes de 15 a 20 años. En pacientes de 21 a 45 años, la SLP y la SG fueron del 80% y el 91%, respectivamente. En los análisis multivariables, la edad se asoció significativamente con la SG y las segundas neoplasias malignas fueron más comunes en pacientes mayores[37,38].

Un análisis de supervivencia realizado en 259 pacientes AYA más jóvenes (16-21 años) y 890 pacientes AYA mayores (22-45 años) tratados desde 1981-2004 en adelante, reveló que, con regímenes de adultos, no hubo diferencias relacionadas con la edad en la SLP a 10 años (89% frente al 89%) o la SG (77% frente a 80% en los mayores, p = 0,67).

Por el contrario, un análisis reciente de Henderson y col. informó que los jóvenes de 17 a 21 años tratados en el *Eastern Cooperative Oncology Group*, dentro del ensayo intergrupal E2496, tuvieron una supervivencia libre de fallo (SLF) y una SG peores que las de los pacientes de 22 a 44 años en el mismo ensayo (SLF: 68% frente a 76%; SG: 89% frente a 93%; p <0,0001)[39].

Además, los pacientes 17-21 años con enfermedad en estadío III / IV en el estudio E2496 también tuvieron una SLF y SG a 5 años significativamente peor que las contrapartes de edad y estadio tratadas por el *Children´s Oncology Group* (COG) de los Estados Unidos dentro del estudio AHOD0031, (SLF a 5 años 68% frente a 81%; SG, 89% frente a 97%, p <0,0001).

Cuando el análisis se restringe sólo a la cohorte del COG, no se observaron diferencias de supervivencia entre pacientes más jóvenes y mayores.

La terapia empleada en pediátrica es un enfoque basado en la respuesta y adaptado al riesgo con regímenes de dosis intensivas como ABVE-PC (doxorrubicina, bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona, ciclofosfamida) u OEPA / COPDac (vincristina, etopósido, prednisona, doxorrubicina, ciclofosfamida, dacarbazina), con o sin radioterapia para pacientes de mayor riesgo. En protocolos pediátricos, la radioterapia está reservada para la enfermedad en estadío avanzado y para los casos con una respuesta subóptima a la quimioterapia. Este enfoque basado en la respuesta ha permitido la omisión de RT en un número de buenos respondedores. La dosificación estándar de radioterapia en estudios pediátricos varía de 15 a 25Gy[40,41].

En oncología pediátrica y de adultos, los criterios de estratificación del riesgo, los paradigmas de tratamiento y la evaluación de la respuesta se han desarrollado en paralelo como resultado de diferencias de larga data en la práctica clínica.

Se están realizando en estos días esfuerzos para armonizar los criterios de respuesta y la estratificación del riesgo, lo que permitirá la comparación directa de los resultados en los futuros ensayos clínicos.

La reciente planificación de ensayos del NCI incluyó una convocatoria de ensayos clínicos específicos de AYA. Así, el COG y los grupos de investigación cooperativa de América del Norte se encuentran en

las primeras etapas de desarrollar protocolos de tratamiento comunes en grupos selectos de AYA con LH[42,43,44,45].

Los análisis secundarios de los estudios de grupos cooperativos pediátricos han proporcionado cierta información sobre los resultados de los pacientes AYA tratados por LH en el ámbito del tratamiento pediátrico. En la mayor parte, estos análisis no han demostrado diferencias de supervivencia entre los grupos de edad.

Pero es probable que la intensidad y la radioterapia de estas estrategias hayan aminorado las diferencias de pronóstico en los pacientes AYA analizados y que los resultados se analizaron sin contar el impacto sobre la salud a largo plazo[46,47]. Destacando, además, como fue mencionado, el efecto adverso de la edad sobre el comportamiento biológico del subtipo histológico CM publicado recientemente.

Estudios retrospectivos se han esforzado en comparar los resultados en AYA tratados con regímenes pediátricos y adultos. Sin embargo la diferencia en los diseños de los estudios, así como las características de la población incluida hace muy difícil la comparación.

En el futuro será importante el diseño de protocolos destinados a esta población que suma en el último tiempo evidencias acerca de que el LH tiene un comportamiento biológico distinto y particular en AYA[48,49]. Por esta razón en 2019 se ha activado, por ejemplo, una estrategia destinada para pacientes AYA desarrollada a través de la cooperación entre el COG y el *adults* NTCN en los EEUU, donde los pacientes de alto riesgo son randomizados a recibir 6 ciclos de nivolumab-AVD o brentuximab-AVD con la posibilidad de la omisión de la radioterapia. Serán los ensayos clínicos los que responderán a los interrogantes planteados, probablemente también traigan aparejado el desafío del acceso a nuevos tratamientos en países como el nuestro[50].

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

Bibliografía

1. David Veron, Patricia Streitenberger and Astrid Pavlovsky. Comparison of Outcome of Adolescents with Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma (HL) in Argentina, Treated within a Pediatric Vs an Adults Clinical Trial: Experience of the Gatla Group. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2017 130: 5175.
2. Veron D; Streitenberger P; Freigeiro D; Pavlovsky A. Grupo Cooperativo Argentino GATLA. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS EN ADOLESCENTES CON LINFOMA DE HODGKIN (HL) RECIENTEMENTE DIAGNOSTICADO EN ARGENTINA TRATADOS EN UN ENSAYO CLÍNICO PEDIÁTRICO VERSUS UN ADULTO: EXPERIENCIA DEL GRUPO GATLA. Congreso Argentino de Hematología, 2017. Presentación oral. Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.
3. Barr RD, Ferrari A, Ries L, Whelan J & Bleyer WA (2016) Cancer in Adolescents and Young Adults: A Narrative Review of the Current Status and a View of the Future. JAMA Pediatr, 170, 495-501.
4. Bleyer WA (2002) Cancer in older adolescents and young adults: epidemiology, diagnosis, treatment, survival, and importance of clinical trials. Med Pediatr Oncol, 38, 1-10.
5. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, Division of Cancer Control and Population Sciences, National Cnacer Institute. Program research data (1973-2014) released Dec 2017, www.seer.cancer.gov. Accessed 5 December 2017.
6. Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC et al. Morbidity and mortality in long term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivors Study. Blood 2011; 117(6):1806-1816.
7. Calaminus G, Dorffel W, Baust K et al. Quality of life in long-term survivors following treatment for Hodgkin's disease during childhood and adolescence in the German multicentre studies between 1978 and 2002. Support Care Cancer. 2014; 22(6):1519-1529.
8. Oerlemans S, Mols F, Nijziel MR, Lybeert M, van de Poll-Franse LV. The impact of treatment, socio-demographic and clinical characteristics on health-related quality of life among Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma survivors: a systematic review. Ann Hematol. 2011; 90(9):993-1004.
9. Bleyer A, Budd T, Montello M. Adolescents, and young adults with cancer: the scope of the problem and criticality of clinical trials. Cancer. 2006;107(suppl 7):1645-1655.
10. Zebrack B, Mathews-Bradshaw B, Siegel S, Alliance LYA. Quality cancer care for adolescents and young adults: a position statement. J Clin Oncol. 2010; 28(32):4862-4867.
11. Wolfson J, Sun CL, Wyatt L, Stock W, Bhatia S. Impact of treatment site on disparities in outcome among adolescent and young adults with Hodgkin lymphoma. Leukemia. 2017; 31(6):1450-1453.
12. Zebrack B, Bleyer A, Albritton K, Medearis S, Tang J. Assessing the health care needs of adolescent and young adult cancer patients and survivors. Cancer. 2006; 107(12):2915-2923.
13. Muffly LS, Hlubocky FJ, Khan N et al. Psychological morbidities in adolescent and young adult blood cancer patients during curative-intent therapy and early survivorship. Cancer. 2016; 122(6): 954-961.
14. Harel S, Ferme C, Poirot C. Management of fertility in patients treated for Hodgkin's lymphoma. Haematologica. 2011; 96(11):1692-1699.
15. Behringer K, Thielen I, Mueller H et al. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lym-

phoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. Ann Oncol. 2012; 23(7):1818-1825.

16. Levine J, Canada A, Stern CJ. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer. J Clin Oncol. 2010; 28(32):4831-4841.

17. Bleyer A, Ulrich C, Martin S. Young adults, cancer, health insurance, socioeconomic status, and the Patient Protection and Affordable Care Act. Cancer. 2012; 118(24):6018-6021.

18. Robbins AS, Lerro CC, Barr RD. Insurance status and distant-stage disease at diagnosis among adolescent and young adult patients with cancer aged 15 to 39 years: National Cancer Data Base, 2004 through 2010. Cancer. 2014; 120(8):1212-1219.

19. Smith EC, Ziogas A, Anton-Culver H. Association between insurance and socioeconomic status and risk of advanced stage Hodgkin lymphoma in adolescents and young adults. Cancer. 2012; 118(24):6179-6187.

20. Keegan TH, DeRouen MC, Parsons HM et al. Impact of Treatment and Insurance on Socioeconomic Disparities in Survival after Adolescent and Young Adult Hodgkin Lymphoma: A Population-Based Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016; 25(2):264-273.

21. Fu J, Upshaw J, Cohen J et al. Assessing the risk of cardiac toxicity after contemporary treatment for Hodgkin lymphoma: a systematic review. Leuk Lymphoma. 2017:1-5.

22. Bhakta N, Liu Q, Ness KK et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). Lancet. 2017; 390(10112):2569-2582.

23. Scott DW, Chan FC, Hong F et al. Gene expression-based model using formalin-fixed paraffin-embedded biopsies predicts overall survival in advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2013; 31(6):692-700.

24. Mottok AJR, Chan FC et al. Prediction of primary treatment outcome using gene expression profiling of pre-treatment biopsies obtained from childhood and adolescent Hodgkin lymphoma patients (Abstract). American Society of Hematology Annual Conference. Blood. 2015; 126(230)

25. Alexander FE, Jarrett RF, Lawrence D et al. Risk factors for Hodgkin's disease by Epstein-Barr virus (EBV) status: prior infection by EBV and other agents. Br J Cancer. 2000; 82(5):1117-1121.

26. Crombie J and laCasce A. Current Considerations in AYA Hodgkin Lymphoma. Br J Haematol. 2019 Jannuary; 184(1): 72-81.

27. Kahn J and Kelly K. Adolescent and young adult Hodgkin lymphoma: Raising the bar through collaborative science and multidisciplinary care. Pediatr Blood Cancer. 2018 July; 65(7): e27033.

28. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, Patti C, Loft A, Di Raimondo F, D'Amore F, Biggi A, Vitolo U, Stelitano C, Sancetta R, Trentin L, Luminari S, Iannitto E, Viviani S, Pierri I & Levis A (2007) Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. J Clin Oncol, 25, 3746-3752.

29. Friedman DL, Chen L, Wolden S, Buxton A, McCarten K, FitzGerald TJ, Kessel S, De Alarcon PA, Chen AR, Kobrinsky N, Ehrlich P, Hutchison RE, Constine LS & Schwartz CL (2014) Dose-intensive response-based chemotherapy and radiation therapy for children and adolescents with newly diagnosed intermediate-risk hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group Study AHOD0031. J Clin Oncol, 32, 3651-3658.

30. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. New England Journal of Medicine 1998; 339: 1506-1514.

31. Smith RS, Chen Q, Hudson MM., Link MP, Kun L, Weinstein H, Billett A, Marcus KJ, Tarbell NJ and Donaldson SS. Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. Journal of Clinical Oncology 2003; 21: 2026-2033.

32. Schwartz CL, Constine LS, Villaluna D et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. Blood 2009; 114 (10): 2051-9.

33. Schwartz CL, Chen L, McCarten K, Wolden S, Constine LS, Hutchison RE, de Alarcon PA, Keller FG, Kelly KM, Trippet TA, Voss SD & Friedman DL (2017) Childhood Hodgkin International Prognostic Score (CHIPS) Predicts event-free survival in Hodgkin Lymphoma: A Report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer, 64, e26278.

34. Program: Oral and Poster Abstracts Session: 621. Hodgkin Lymphoma - Biology, excluding Therapy: Poster III Monday, December 12, 2011, 6:00 PM-8:00 PM Hall GH (San Diego Convention Center).

35. Muller J, Illes A, Molnar Z, Rosta A, Varoczy L, Kovacs G. Adolescent Hodgkin lymphoma: are treatment results more favorable with pediatric than with adult regimens? J Pediatr Hematol Oncol. 2011; 33(2):e60-63.

36. Yung L, Smith P, Hancock BW et al. Long term outcome in adolescents with Hodgkin's lymphoma: poor results using regimens designed for adults. Leuk Lymphoma. 2004; 45(8):1579-1585.

37. Eichenauer DA, Bredenfeld H, Haverkamp H et al. Hodgkin's lymphoma in adolescents treated with adult protocols: a report from the German Hodgkin study group. J Clin Oncol. 2009; 27(36): 6079-6085.

38. Foltz LM, Song KW, Connors JM. Hodgkin's lymphoma in adolescents. J Clin Oncol. 2006; 24(16):2520-2526.

39. Henderson TO, Parsons SK, Wroblewski KE et al. Outcomes in adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma treated on US cooperative group protocols: An adult intergroup (E2496) and Children's Oncology Group (COG AHOD0031) comparative analysis. Cancer Cytopathol. 2018; 124(1):136-144.

40. Schwartz CL, Constine LS, Villaluna D et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. Blood. 2009; 114(10):2051-2059.

41. Mauz-Korholz C, Hasenclever D, Dorffel W et al. Procarbazine-free OEPA-COPDACchemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. J Clin Oncol. 2010; 28(23):3680-3686.

42. Younes A, Hilden P, Coiffier B et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). Ann Oncol. 2017; 28(7):1436-1447.

43. Flerlage JE, Kelly KM, Beishuizen A et al. Staging Evaluation and Response Criteria Harmonization (SEARCH) for Childhood, Adolescent and Young Adult Hodgkin Lymphoma (CAYAHL): Methodology statement. Pediatr Blood Cancer. 2017; 64(7):e26421.

44. Diefenbach CS, Connors JM, Friedberg JW et al. Hodgkin Lymphoma: Current Status and Clinical Trial Recommendations. J Natl Cancer Inst. 2017; 109(4):djw249.

45. Barthel EM, Karim S, Kiernan E, Spencer K, Murphy-Banks R, Burns R, Lin M, Linendoll N, Saunders T, Parsons SK. A new survivorship model for adolescents and young adults (AYA). J Clin Oncol. 43(43):34.

46. Fernandez K, Schwartz C and col. Outcome of Adolescents and Young Adults Compared to Children with Hodgkin Lymphoma Treated with Response-Based Chemotherapy on Pediatric Protocols: A Children´s Oncology Group Report. Pediatr Blood Cancer. 2017 December;

64(12): doi:10.1002/pbc.26681.

47. Flerlage J, Metzger M and Bhakta N. The management of Hodgkin lymphoma in adolescents and young adults: burden of disease or burden of choise? Blood 2018 July; 132(4): 376-384.

48. Parsons HM, Harlan LC, Schmidt S et al; AYA HOPE Collaborative Group. Who treats adolescents and young adults with cancer? A report from the AYA HOPE Study. J Adolesc Young Adult Oncol. 2015;4(3):141-150.

49. ClinicalTrials.gov. Therapy for pediatric Hodgkin lymphoma. Identifier NCT00145600. https:// clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00145600?term=HOD99&rank=52. Accessed 1 December 2017.

50. Castellino S and col. An Intergroup Collaboration for Advanced Stage Classical Hodgkin Lymphoma in Adolescents and Young Adults: SWOG S1826 (NCT03907488). 4th International Symposium-ONLINE on Childhood, Adolescent and Young Adult Hodgkin Lymphoma 2021.

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.

Enzimopatías poco frecuentes

Less frequent red cell enzimopathies

Chiappe, Gustavo

Hospital Milstein

gustavochiappe@gmail.com

ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITARIAS

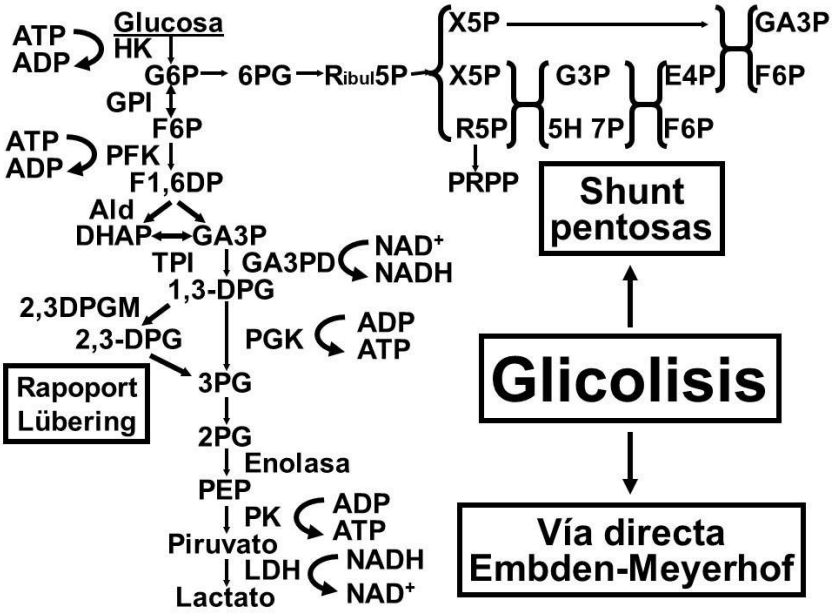
En conjunto con la Subcomisión de Eritropatías

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 553-560
Octubre 2021

Palabras claves: enzimopatías eritrocitarias, deficiencia de piruvato kinasa, anemia hemolítica crónica

Keywords: red cell enzimopathies, piruvate kinase deficiency, chronic hemolytic anemia.

La figura nos permite un breve repaso de la glicólisis anaerobia en el eritrocito:



Y en la tabla vemos un listado de las enzimopatías eritrocitarias más frecuentes, ordenadas por proceso metabólico en el que participan, con una orientación del cuadro clínico que deparan:

Proceso metabólico		**Enzima(s) afectada(s)**		**Cuadro clínico**
Glucólisis anaerobia	Vía directa (energía metabólica)	4 quinasas: PK, PFK, PGK, HK 2 isomerasas: GPI, TPI		AHCNE
	Vía de las pentosas (energía reductora)	G6PD	Clase I	AHCNE
			Clases II-III	AH por estrés oxidante
	Rapoport Lübering	2,3-DPGM		Eritrocitosis
Reducción de la meta Hb		Meta Hb reductasa I (diaforasa I)		Seudocianosis
Metabolismo nucleótidos	Síntesis	AK - ADA		AHCNE
	Degradación	P5'N		AH + punteado basófilo

El cuadro hematológico típico es de AHCNE: anemia hemolítica crónica (para diferenciarla de los episodios agudos por estrés oxidante típicos de las deficiencias de G6PD clases II y III) no esferocítica (para diferenciarla de las membranopatías, que suelen "gritar" a través de las alteraciones de la morfología eritrocitaria). Suele cursar con anemia e ictericia neonatal, frecuentemente con requerimiento de luminoterapia y exsanguinotransfusión. La esplenomegalia es habitual. La anemia crónica suele complicarse con crisis aplásica o hemolíticas, además de sobrecarga de hierro y de litiasis biliar con los años.

Tres conceptos tenemos que tener presentes cuando pensamos en eritropatías eritrocitarias:

- Frecuencia:
  - la más frecuente por mucho es la deficiencia de G6PD clases II y III.
  - en un segundo orden de frecuencia están las deficiencias de G6PD clase I y de PK.
  - en un tercer orden de frecuencia podemos mencionar las deficiencias de P5'N y de glucosa fosfato isomerasa.
  - finalmente todas las demás, algunas con apenas un par de casos reportados.
- Patrón de herencia:
  - en general todas las enzimopatías eritrocitarias son de herencia autosómica recesiva con clínica nula en el heterocigota, ya que el margen de seguridad de las enzimas eritrocitarias es amplio, permitiendo que una disminución de la actividad enzimática en un 50% no depare consecuencias clínicas.
  - pero hay dos enzimas, la G6PD y la PGK, cuyos genes localizan en el cromosoma X, por lo que su herencia es ligada al sexo, con varones hemicigotas y mujeres con defectos mono o bialélicos, en el primer caso con clínica variable según el sesgo de lyonización.
  - una enzimopatía muy rara, con ganancia de función de la adenosina deaminasa (y robo consecuente de sustrato para la adenosina quinasa), es de herencia autosómica dominante, con cuadro clínico de anemia hemolítica leve en el heterocigota. También la deficiencia de 2,3-DPGM parece ser de herencia dominante.
  - y debemos tener presente que algunas deficiencias enzimáticas no son hereditarias sino adquiridas, ya sea en el marco de un cuadro mielodisplásico, con actividades enzimáticas semejantes a las de los heterocigotas, por deficiencia de selenio, como la deficiencia de glutatión peroxidasa, o por intoxicación por plomo, como la deficiencia de pirimidín-5-nucleotidasa.
- Cuadro clínico hematológico (Tabla) y no hematológico. Éste, cuando presente, es de suma utilidad para la orientación diagnóstica. Para que esté presente se requieren dos condiciones:
  - el gen defectuoso debe expresarse también en otros tejidos no hematopoyéticos.
  - el defecto funcional ocasionado no debe ser de inestabilidad proteica, porque en este caso las células nucleadas de otros tejidos pueden compensar la pérdida por inestabilidad con un incremento de la síntesis. Es lo que ocurre en el hepatocito en algunos casos de mutaciones en el gen *PKLR*.

Ejemplos de cuadros clínicos no hematológicos eventualmente presentes en enzimopatías son:

- Glucosa fosfato isomerasa: compromiso neuromuscular.

- Fosfofructo quinasa: miopatía con mioglobinuria.
- Aldolasa: miopatía.
- Triosa fosfato isomerasa: déficit neurológico.
- Fosfoglicerato quinasa: déficit neurológico severo, miopatía.
- Adenilato quinasa: déficit neurológico.
- Metahemoglobina reductasa I: trastornos neurológicos.

Deficiencia de piruvato quinasa (PK)

Descripta inicialmente por Selwyn y Dacie en 1954 como "anemia hemolítica con prueba de autohemólisis que corrige con ATP pero no con glucosa" e identificada por Valentine en 1961.

Fisiología. La PK es la cuarta quinasa de la glicólisis anaerobia y la que con más frecuencia, por mucho, presenta mutaciones, con cuadro clínico resultante de anemia hemolítica crónica no esferocítica. Es un homotetrámero que cataliza la transferencia de un grupo fosfato del fosfoenolpiruvato al ADP, con ganancia de energía en forma de ATP. Su actividad enzimática está regulada alostéricamente por la concentración de la fructosa-1,6-difosfato, el producto de la primera quinasa de la vía directa de la glicólisis. *Implicancia*: mitapivat puede cumplir las mismas funciones que la fructosa-1,6-difosfato, aumentando la actividad enzimática de la *PKLR* en algunos casos.

Dos genes la codifican, ambos con 12 exones: *PKLR* (1q22 con 2 isoformas proteicas: L, de expresión hepática (L4), y R, de expresión en eritrocitos (R4), con salteo de los exones 1 o 2 respectivamente) y *PKM* (15q23 con 2 isoformas proteicas: M1, de expresión muscular, y M2, de expresión universal -leucocitos incluidos-, con salteo de los exones 10 o 9 respectivamente).

Implicancias: A) Mutaciones en PKLR afectan la producción de la enzima en hepatocitos y en eritrocitos, pero en los casos en que el defecto genético determina inestabilidad de la proteína (lo más frecuente) el hepatocito puede compensar la pérdida en actividad enzimática con una mayor producción de la enzima. B) Dado que los leucocitos expresan el gen *PKM*, es imprescindible su eliminación total de la muestra al momento de medir la actividad enzimática en eritrocitos, a fin de no obtener resultados falsos negativos. Este gen también se expresa en eritroblastos, y puede no llegar a inhibirse por completo en caso de genotipos PKRL^{0} bialélicos, justificando que estos pacientes tengan una actividad enzimática superior a 0%.

Defectos genéticos. Hay más de 300 defectos diferentes descriptos, distribuidos a todo lo largo del gen, pero sobre todo concentrados en el exón 11. La mayoría (70-80%) son mutaciones con cambio de sentido (reemplazo de un aminoácido por otro: genotipo PKLR^{X}), mientras que otros deparan genotipos PKLR^{0} (mutaciones sin sentido, *insdels* con alteración del encuadre, rara vez alteraciones del empalme). Hay casos descriptos de mutaciones intrónicas profundas no detectables por secuenciación exónica.

Todos los pacientes tienen mutaciones bialélicas, ya que, como ocurre con todas las enzimas de la glicólisis anaerobia, hay normalmente una capacidad productiva excedente que permite un metabolismo normal con una actividad enzimática del 50% a partir de un solo alelo funcionante:

- 58.2% de los pacientes presentan genotipos PKLRX bialélicos,
- 27.1% de los pacientes presentan genotipos PKLRX y PKLR0 en sendos alelos y
- 14.7% de los pacientes presentan genotipos PKLR0 bialélicos.
- Los genotipos PKLRX pueden afectar:
- la estabilidad de la enzima, lo más frecuente,
- su función, ya sea - la actividad catalítica (K_{cat}: constante catalítica) o
  - la afinidad por el sustrato (K_m: constante de Michaelis),
- su regulación por la fructosa-1,6-difosfato (Ka: constante de activación alostérica).

Implicancias: A) Sólo los genotipos PKLRX con inestabilidad enzimática no tienen cuadro clínico hepático concomitante. B) Los genotipos PKLRX con alteración de la afinidad por el sustrato o de la regulación alostérica cursan con actividad enzimática normal (seudo falsos negativos).

Epidemiología

En distintas poblaciones la frecuencia alélica de mutaciones en el gen *PKLR* varía entre 0.5 y 6%.

Un par de variantes hay que tener en cuenta:

- R510Q responsable del 23% de las mutaciones, frecuente en Europa del norte y EEUU.
- R486W responsable del 9% de las mutaciones, frecuente en Europa del sur.
- R479H muy frecuente en la población Amish de

Pennsylvania (efecto fundador y consanguinidad).
- deleción de los exones 10 y 11, muy frecuente en población gitana (efecto consanguinidad).
- R490W frecuente en Japón.

Todas estas mutaciones localizan en el exón 11 (nucleótidos 1437-1618). Como la mutación Amish localiza justo al comienzo del exón, afecta también el empalme, por lo que su cuadro clínico es más severo. En las cuatro mutaciones puntuales mencionadas el reemplazo es de una arginina localizada en el dominio carboxilo, responsable de la estabilidad de la proteína.

En África subsahariana la variante E277K alcanza frecuencia polimórfica (7% de heterocigotas), por lo que se la supone protectora contra el paludismo.

Cuadro clínico

Muy variable, desde hidropesía fetal severa hasta anemia hemolítica leve recién diagnosticada en edad adulta, incluso dentro de una misma familia con mutaciones idénticas, atribuible a cambios post traducción, modificadores epigenéticos, grado de eritropoyesis inefectiva y función esplénica. El subdiagnóstico es mayor en ambos extremos del espectro clínico.

Habitualmente los recién nacidos (59-90%) presentan hiperbilirrubinemia que requiere luminoterapia (y exsanguinotransfusión en el 46% de los casos). Los casos más severos pueden presentar hidropesía fetal, retraso en el crecimiento intrauterino, prematurez, compromiso hepático, hipertensión pulmonar y hematopoyesis extramedular (lesiones color arándano en piel).

Anemia. Típicamente es hemolítica crónica no esferocítica, con un requerimiento transfusional que permite clasificar la enfermedad pre esplenectomía en leve, moderada o severa (<2, 2-5 o >5 transfusiones por año). Postesplenectomía la clasificación en tres grados de severidad depende de si el paciente nunca tuvo dependencia transfusional, sólo pre esplenectomía o aún post esplenectomía.

En general la anemia es bien tolerada ya que, por acumulación de los metabolitos intermedios previos al fosfoenolpiruvato, hay una mayor disponibilidad de 2,3-DPG, con una mayor entrega de oxígeno a los tejidos. Este aumento del 2,3-DPG tiene un efecto inhibitorio sobre la hexoquinasa, frenando la glicólisis. En la adultez el cuadro clínico mejora ligeramente, pero la anemia suele tolerarse peor en edades avanzadas de la vida.

La disponibilidad escasa de ATP es la responsable fundamental de la hemólisis a nivel esplénico, particularmente a nivel reticulocitario, que tienen un requerimiento mucho mayor de ATP que el eritrocito maduro. Al disponer de mitocondrias, el reticulocito puede contar con energía proveniente tanto de la glicólisis aerobia como anaerobia. Pero los niveles normalmente bajos de oxígeno a nivel esplénico lo hacen depender, durante el tiempo de circulación por la pulpa roja, de la glicólisis anaerobia, afectada ahora por la deficiencia de PK. Por eso estos pacientes suelen presentar una reticulocitosis baja para el grado de anemia que presentan, lo que puede confundir el diagnóstico con una anemia diseritropoyética congénita (hemólisis "prenatal" -eritroblastos- vs. "neonatal" -reticulocitos-).

La esplenectomía puede deparar un aumento de los valores eritrocíticos, con un incremento significativo (de 4-11% a 20-70%) de los reticulocitos (al no tener éstos que sufrir el "estancamiento" en territorios hipóxicos), una característica común a todas las patologías con deficiencia en la carga de energía metabólica (ATP).

Hemólisis. La hiperhemólisis se ve reflejada en la esplenomegalia (presente en 80-85% de los pacientes) y en el aumento franco de la bilirrubinemia indirecta, aunque sólo ligero de LDH, que suele elevarse más en hemólisis centrales o intravasculares que extravasculares. La litiasis biliar es una complicación frecuente, presente en el 20% de los pacientes a la edad de 15 años.

La mejoría de los pacientes post esplenectomía es menor que en los portadores de esferocitosis hereditaria. En éstos cierto grado franco de mejoría es la regla y, de no conseguirla, obliga a un replanteo diagnóstico. En los pacientes con deficiencia de PK lo habitual es que la hemoglobina mejore en 1-2 g/dL, sin cambios en los niveles de bilirrubina, o puede no haber ninguna mejoría. En los pacientes con deficiencia de PK la esplenectomía sólo evita la deficiencia de oxígeno esplénico para la glicólisis aeróbica mitocondrial, pero el déficit de ATP sigue afectando al eritrocito, aunque en grado más leve por sus requerimientos menores. Pero en la esferocitosis hereditaria son los eritrocitos más adultos, que ya han perdido buena parte de su membrana defectuosa, los que no pueden deformarse para atravesar

los poros esplénicos. Con la esplenectomía, muerto el perro se acaba la rabia, y los esferocitos pueden circular más libremente sin el riesgo de esta trampa esplénica mortal. Por eso en los pacientes con esferocitosis hereditaria la eventual esplenectomía sólo se acompaña de colecistectomía si al momento de la cirugía ya hay litiasis biliar: de no haberla la mejoría de la hemólisis es tal que el riesgo de que aparezca posteriormente es muy bajo. Esto no es válido para los pacientes con deficiencia de PK, en los que tanto la hiperbilirrubinemia como el riesgo de litiasis biliar no desaparecen con la esplenectomía, por lo que ésta siempre debe acompañarse de colecistectomía, haya o no litiasis al momento quirúrgico. La persistencia frecuente de la ictericia post esplenectomía puede llegar a deparar problemas psicológicos, sobre todo en adolescentes (eventualmente medicable con fenobarbital 15-30 mg/día).

Sobrecarga de hierro. Depende primariamente del aumento de la absorción intestinal de hierro (hipereritroferronemia e hipohepcidinemia consecuente mediante) y secundariamente del régimen transfusional. Para los 18 años el 50% de los pacientes tiene sobrecarga de hierro. Entre los pacientes no transfusión dependientes, sólo el 38% tiene ferritinemia > 1000 μg/L frente a una concentración hepática de hierro (LIC: el patrón oro) > 3 mg/g de tejido seco en el 82%, por lo que corresponde solicitar una resonancia nuclear magnética de abdomen con medición del hierro hepático en todo chico con ferritina > 500 μg/L tan pronto como pueda tolerarla sin sedación.

Complicaciones en casos más severos. Disfunción endócrina (tiroides, paratiroides, diabetes, hipogonadismo hipogonadal con retraso puberal), úlceras en miembros inferiores (sólo en adultos), osteopenia (dolores óseos, riesgo de fracturas), hematopoyesis extramedular (hepatoesplénica, paravertebral, etc.), crisis aplásicas (a veces la primera manifestación de la enfermedad), hipertensión pulmonar secundaria a hemólisis (a sospechar por ecocardiograma y confirmar por cateterismo derecho), etc. La insuficiencia hepática, poco frecuente, es una manifestación extrahematológica de la enfermedad, no una complicación.

Diagnóstico

Corresponde sospechar una deficiencia de PK en todo paciente con anemia hemolítica crónica no esferocítica, particularmente si presenta reticulocitopenia relativa, equinocitos en sangre periférica (5-20% pre esplenectomía y aún más postesplenectomía) y sospecha de herencia recesiva. Las patologías con las que más frecuentemente suele confundirse son las anemias diseritropoyéticas congénitas (comparten reticulocitopenia relativa y eventuales cambios diseritropoyéticos en médula ósea), la esferocitosis hereditaria (puede presentar una disminución en la actividad enzimática de PK por defectos en la integridad estructural de la membrana eritrocitaria) y la xerocitosis hereditaria. En un grupo de 23 pacientes con diagnóstico clínico de anemia diseritropoyética congénita el estudio de ADN modificó el diagnóstico en 19 pacientes, 8 de los cuales resultaron ser deficientes en PK y cuatro portadores de una xerocitosis hereditaria.

A partir de la sospecha diagnóstica se abren dos caminos:

- dosaje de la actividad enzimática (típicamente alrededor de un 50% en portadores y de un 25% o menos en pacientes): técnicamente no sencillo, actualmente no disponible en el país. Requiere ser realizado lejos de una transfusión y con eliminación estricta de leucocitos y plaquetas. Como la PK es una enzima edad (eritrocitaria) dependiente, su actividad debe correlacionarse con la de alguna otra enzima edad dependiente (cociente PK/HK). No refleja otras propiedades cinéticas de la enzima, por lo que puede dar un resultado normal aun en presencia de variantes patológicas. Nivel de actividad enzimática *in vitro* no correlaciona con severidad clínica.
- secuenciación del gen *PKLR*: requiere disponer de la tecnología y cebadores correspondientes. Es un gen relativamente grande, con mutaciones distribuidas en los 12 exones. Una secuenciación exónica puede dejar sin estudiar regiones intrónicas profundas y promotora. De hallar una mutación corresponde revisar si ya ha sido denunciada y cuál es su grado de patogenicidad. Caso contrario corresponde investigarlo a través de las plataformas disponibles (Polyphen, Predict SNP, M-CAP, o Human Splice Finder para mutaciones que afecten el empalme) antes de asignarle responsabilidad patogénica.

Ni actividad enzimática normal descarta ni estudio genético anormal confirma diagnóstico. En los países que disponen de ambas tecnologías lo clásico era

comenzar por la actividad enzimática y luego pasar a la secuenciación. Hoy en día la actividad enzimática sólo se usa para aclarar resultados genéticos de interpretación difícil. El diagnóstico genético es necesario frente a conductas terapéuticas de avanzada: trasplante de progenitores hematopoyéticos, activadores alostéricos de PK o, en el futuro, terapia génica.

La deficiencia de PK queda confirmada cuando encontramos sendas mutaciones bialélicas de patogenicidad reconocida. No infrecuentemente sólo se encuentra una mutación en un alelo, y en este caso corresponde pensar que el otro alelo se ve afectado por algún defecto no detectado: deleción o mutaciones en regiones intrónicas profundas o reguladoras. Pacientes con al menos un genotipo $PKLR^{X}$ tienen anemia y sobrecarga de hierro significativamente menores que los portadores de genotipos $PKLR^{0}$ bialélicos.

Manejo de los pacientes con deficiencia de PK

Aunque prescindible en pacientes con reticulocitosis leve e ingesta normal de verduras de hoja, la folatoterapia es recomendable de por vida.

Recién nacidos. La hiperbilirrubinemia indirecta es más urgente de corregir (luminoterapia: 93%, ex-sanguinotransfusión: 46% -53% entre los Amish-) que la anemia, que es significativa en los primeros días de vida (transfusión sólo si imprescindible). Una hiperbilirrubinemia mixta puede estar sugiriendo $PKLR^{0}$ bialélico + co-herencia de mutaciones en el gen *PKM*, algo tan raro como severo. La severidad clínica al nacimiento no predice la evolución posterior, aun a nivel intrafamiliar.

Transfusiones. El requerimiento transfusional puede ser nulo, intermitente o regular según el paciente. Suele no haber correlación estrecha entre niveles de hemoglobina y tolerancia a la anemia, por lo que sólo el cuadro clínico (crecimiento y desarrollo, sintomatología, calidad de vida, etc.) debe guiar la pauta transfusional. A diferencia de lo que ocurre en pacientes con talasemia transfusión dependiente, aquí el objetivo no es alcanzar un nivel de hemoglobina que suprima la hematopoyesis del paciente. La indicación transfusional puede acentuarse en caso de crisis aplásicas (primoinfección por parvovirus) o hemolíticas (infecciones, embarazo, estrés). Descensos significativos de los niveles de hemoglobina por debajo de los habituales (generalmente estables, tanto pre como post esplenectomía) obligan a descartar otras causas de anemia o presencia de un bazo accesorio. Luego de los primeros años de vida el requerimiento transfusional suele disminuir algo (tal vez en relación con la menor frecuencia de infecciones) para volver a incrementarse a edad senil (más por disminución de la calidad de vida que de los valores eritrocíticos).

Esplenectomía + colecistectomía. La indicación surge a partir del nivel de anemia (sospechar hiperesplenismo si hay aumento del requerimiento transfusional u otra citopenia) y del tamaño del bazo (riesgo traumático). La ausencia de esplenomegalia no contraindica ni el diagnóstico ni la cirugía. La edad ideal es entre los 5 y 12 años. No se recomienda la esplenectomía parcial, sí la colecistectomía concomitante (que no evita la eventual colestasis intrahepática ulterior), ya que la disminución de la hemólisis post esplenectomía es sólo parcial, sin eliminar el riesgo de litiasis ulterior, que ocurre en el 50% de los esplenectomizados no colecistectomizados. En promedio la Hb sube 1.6 g/dL post esplenectomía, pero a veces la mejoría es mínima o nula. 15% de los pacientes continúa siendo transfusión dependiente post esplenectomía. Por la dificultad de acceso a terapias más costosas, es una conducta terapéutica frecuente en los pacientes de la comunidad Amish (93% vs 50% en el resto), en los que la edad promedio al diagnóstico es de sólo 2 días de vida. 91% de los Amish son transfusión independientes post esplenectomía, lo que en general les permite prevenir la sobrecarga de hierro sólo con dieta. Corresponde ser muy estricto con la prevención de complicaciones post esplenectomía: infecciones (vacunas, antibióticos) y trombosis (considerar antiagregación plaquetaria en niños con plaquetas > 1.000 x 10^6/dL o en adultos con plaquetas > 500 x 10^6/dL y riesgo trombótico por edad, hipercolesterolemia, tabaquismo, etc., indicando eventualmente tratamiento anticoagulante).

Sobrecarga de hierro. La quelación debe ser permanente en los pacientes transfusión dependientes, pero puede ser intermitente en los no dependientes. En algunos de éstos el contraste entre la severidad de la sobrecarga de hierro y la "normalidad" de los valores eritrocíticos permite la quelación con sangrías, inicialmente de sólo 50-100 mL, no superando nunca los 400 mL.

Activadores de PK. Mitapivat, una molécula pequeña de administración oral, es un activador alostérico

de la piruvato quinasa, tanto normal como con una amplia gama de mutaciones con sentido equivocado (genotipo $PKLR^{X}$). Puede ser útil tanto en pacientes con deficiencia de PK como en otras patologías hemolíticas hereditarias en las que una mayor disponibilidad de ATP pueda ser beneficiosa. Aumenta el flujo glicolítico por la vía directa, disminuye los parámetros de hemólisis y aumenta los niveles de hemoglobina en 3.4 g/dL promedio (evidente a partir de los 10 días de tratamiento). En principio no está indicado en pacientes con genotipos $PKLR^{0}$ bialélicos, por lo que conviene contar con el diagnóstico genético antes de indicarlo. Es posible que, a futuro, el dosaje molar de la PK eritrocitaria pueda ser un predictor útil de respuesta a mitapivat. Efectos adversos leves son cefalea, insomnio y náuseas (grado I y II), rara vez hemólisis, hipertrigliceridemia u osteoporosis. En caso de tener que disminuir o suspender su administración, hacerlo escalonadamente para evitar una hemólisis de rebote.

Mitapivat es un inhibidor reversible leve de la aromatasa (necesaria para la conversión de testosterona en estradiol). No se conoce con certeza su seguridad prepuberal.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos. El candidato ideal es el paciente con anemia severa, genotipo PKLR0 bialélico (no apto para recibir mitapivat), sin manifestaciones sistémicas ni daño orgánico por sobrecarga de hierro y con hermano histoidéntico sano. Hay sólo 16 casos reportados (7 con enfermedad injerto contra huésped grado 3-4, 5 fallecidos). Realizar antes de los 10 años ya que luego la incidencia de EICH es alta.

Terapia génica. Prometedora para pacientes con genotipos $PKLR^{0}$ bialélicos sin dador histoidéntico. Estudio fase 1 en curso.

Controles periódicos

- Control hematológico: anual o más frecuentemente según clínica.
- Perfil de hierro sérico: anual
  - cada 6 meses en paciente con transfusión regular.
  - cada 3 meses en pacientes en tratamiento quelante.
- Concentración hepática de hierro (LIC) por resonancia nuclear magnética:
  - con ferritinemia > 500 µg/L en cuanto el paciente la pueda tolerar sin sedación. Luego anual o cada 5 años según LIC >< 5 mg/g.
  - en paciente con transfusión regular: la primera luego de 10-14 transfusiones, luego anual.
- Ecografía abdominal: cada 2-3 años (tanto pre como post esplenectomía, para descartar colestasis intrahepática).
- Evaluación ósea (vitamina D y densitometría ósea) a partir de los 18 años:
  - a intervalos variables según edad y sexo.
  - anual si osteopenia.
- Serología viral: anual en pacientes con transfusión regular.

Deficiencia de glucosa fosfato isomerasa

El cuadro clínico es de anemia hemolítica crónica no esferocítica, en algunos pacientes con compromiso neuromuscular: hipotonía, ataxia, disartria, retardo mental. La esplenectomía suele disminuir el requerimiento transfusional.

Deficiencia de pirimidina-5-nucleotidasa

La función de esta enzima es degradar los nucleótidos pirimidínicos (monofosfatos de citidina y de uridina, producto de la degradación del ARN ribosómico) en sus nucleósidos correspondientes para que puedan ser exportados de los reticulocitos. En caso de deficiencia de esta enzima los nucleótidos no degradados se acumulan en el citoplasma, precipitando en forma de punteado basófilo característico. Con actividad enzimática menor de 10% los pacientes presentan anemia hemolítica crónica no esferocítica leve, con ictericia y esplenomegalia, pero que no suele requerir transfusión. A veces se acompaña de cuadro neurológico. Como la enzima es inactivada por metales pesados, corresponde diferenciar un defecto genético de una intoxicación por plomo.

Deficiencia de 2,3-difosfo glicerato mutasa

Corresponde al diagnóstico diferencial de las eritrocitosis secundarias, ya que una menor concentración del 2,3-difosfoglicerato dificulta la conversión de la hemoglobina de su conformación relajada (R) a su conformación (T), con la menor entrega consecuente de oxígeno a los tejidos. Puede acompañarse de signos leves de hemólisis.

Deficiencia de metahemoglobina reductasa I

Corresponde al diagnóstico diferencial de las seudocianosis. Presente desde nacimiento, corresponde establecer el diagnóstico diferencial con estrés

oxidante (por mucho la causa más frecuente) y con hemoglobinopatías M (de herencia dominante y, si la mutación es de cadena β, aparición de la seudocianosis recién después de los 3-6 meses de edad). El defecto enzimático puede afectar sólo a los eritrocitos (deficiencia tipo 1, con cuadro más estético que clínico) o también a los demás tejidos (deficiencia de tipo 2, con trastornos neurológicos y expectativa de vida disminuida). La cianosis mejora con ácido ascórbico y con azul de metileno. Éste sólo debe usarse luego de haber descartado una deficiencia de G6PD, ya que una relación $NADP^+$ (oxidado) / NADPH (reducido) elevada puede incrementar aún más la síntesis de metahemoglobina vía metahemoglobina reductasa II (enzima bidireccional).

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

Bibliografía

1. Grace RF, Glader B. Red Blood Cell Enzyme Disorders. Pediatr Clin North Am. 2018 Jun;65(3):579-595.
2. See WQ, So CJ, Cheuk DK, van Wijk R, Ha SY. Congenital Hemolytic Anemia Because of Glucose Phosphate Isomerase Deficiency: Identification of 2 Novel Missense Mutations in the GPI Gene. J Pediatr Hematol Oncol. 2019 Aug 14.
3. Aissa K, Kamoun F, Sfaihi L et al. Hemolytic anemia and progressive neurologic impairment: think about triosephosphate isomerase deficiency. Fetal Pediatr Pathol. 2014 Aug;33(4):234-8.
4. Echaniz-Laguna A, Nadjar Y, Béhin A, Biancalana V, Piraud M, Malfatti E, Laforêt P. Phosphoglycerate kinase deficiency: A nationwide multicenter retrospective study. J Inherit Metab Dis. 2019 Sep;42(5):803-808.
5. Grace RF, Zanella A, Neufeld EJ et al. Erythrocyte pyruvate kinase deficiency: 2015 status report. Am J Hematol. 2015 Sep;90(9):825-30.
6. Canu G, De Bonis M, Minucci A et al. Red blood cell PK deficiency: An update of PK-LR gene mutation database. Blood Cells Mol Dis. 2016 Mar;57:100-9.
7. Grace RF, Bianchi P, van Beers EJ et al. The clinical spectrum of pyruvate kinase deficiency: data from the Pyruvate Kinase Deficiency Natural History Study. Blood. 2018 mar 16.
8. van Beers EJ, van Straaten S, Morton DH et al. Prevalence and management of iron overload in pyruvate kinase deficiency: report from the Pyruvate Kinase Deficiency Natural History Study. Haematologica. 2018 Sep 13.
9. Bianchi P, Elisa Fermo E, Glader B et al. Addressing the diagnostic gaps in pyruvate kinase (PK) deficiency: Consensus recommendations on the diagnosis of PK deficiency. Am J Hematol. 2018 Oct 25.
10. Grace RF, Mark Layton D, Barcellini W. How we manage patients with pyruvate kinase deficiency. Br J Haematol. 2019 Jan 25.
11. Grace RF, Rose C, Layton DM et al. Safety and Efficacy of Mitapivat in Pyruvate Kinase Deficiency. N Engl J Med. 2019 Sep 5;381(10):933-944.
12. Bianchi P, Fermo E, Lezon-Geyda K et al. Genotype-phenotype correlation and molecular heterogeneity in pyruvate kinase deficiency. Am J Hematol. 2020 Feb 11.
13. Al-Samkari H, van Beers EJ, Kuo KHM et al. The variable manifestations of disease in pyruvate kinase deficiency and their management. Haematologica. 2020 Mar 12.
14. Grace RF, Barcellini W. Management of Pyruvate Kinase Deficiency in Children and Adults. Blood. 2020 Jul 23:blood.
15. Al-Samkari H, van Beers EJ, Morton DH et al. Characterization of the Severe Phenotype of Pyruvate Kinase Deficiency. Am J Hematol. 2020 Jul 3.
16. Chonat S, Eber SW, Holzhauer S et al. Pyruvate kinase deficiency in children. Pediatr Blood Cancer. 2021 Jun 14:e29148.

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.

Membranopatías más frecuentes, aspectos clínicos y terapéuticos

Red cell membrane more frequent disorders: clinical and therapeutic aspects

Díaz, Lilian Alejandra

Hospital Nacional de Pediatría J. P. Garrahan

jandralu@yahoo.com

ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITARIAS

En conjunto con la Subcomisión de Eritropatías

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 561-565
Octubre 2021

Palabras claves: membranopatías, clínica, tratamiento.

Keywords: membranopathies, clinics, treatment.

Las membranopatias son anemias hemolíticas congénitas por alteración de la membrana del hematíe, la cual está formada por una doble capa fosfolipídica y las proteínas integrales y estructurales que constituyen el citoesqueleto.

Los defectos en la composición proteínica de la membrana producen desacoplamiento entre la bicapa lipídica y el esqueleto, llevando a la pérdida de la forma del hematíe. Se reduce así su capacidad de deformarse para atravesar las áreas de la microcirculación del bazo y también ocasiona una mayor permeabilidad a cationes. Todo esto condiciona una disminución de la vida media del eritrocito, dando lugar a la hemólisis.

Son relevantes para la integridad de la membrana dos uniones entre complejos proteicos, que utilizamos como modelos para explicar las membranopatías más frecuentes:

Complejo vertical anquirina: los tetrámeros banda 3, complejo RH, CD 47 y glicoforina A se unen a la espectrina a través de la proteína 4.2 y la anquirina. La interrupción de estas uniones verticales es causa de esferocitosis hereditaria.

Complejo horizontal proteína 4.1: los tetrámeros 4, a través de espectrina y actina se unen a dímeros banda 3, aducinas, glicoforina C, GLUTI y estomatina. Esta unión constituye **"los complejos de unión".** La interrupción de las interacciones horizontales entre ambas espectrinas y entre espectrina - proteína 4.1 - actina es causa de eliptocitosis hereditaria[1].

La esferocitosis, eliptocitosis, piropoiquilocitosis y ovalocitosis hereditarias presentan una alteración primaria en la deformabilidad, mientras que las estomatocitosis hereditarias están determinadas por una alteración primaria de la permeabilidad de la membrana eritrocitaria.

La patología de la membrana eritrocitaria anida en la existencia de defectos congénitos, estructurales o funcionales de las proteínas que la forman. Se conocen las características y la localización de los genes de las proteínas citadas. El mismo defecto proteico de membrana puede ser generado por distintos mecanismos moleculares. Su conocimiento no influye en el manejo clínico del paciente pero permite confirmar la forma de transmisión de la enfermedad.

Son anemias congénitas, autosómicas usualmente

dominantes, de baja prevalencia, con hemólisis extravascular y en las que la morfología anormal de los glóbulos rojos, característica, pero no especifica, suele ser el primer indicio que da nombre y orienta al diagnóstico de cada entidad, incluidas la esferocitosis hereditaria (ESH), eliptocitosis hereditaria (ELH), piropoiquilocitosis hereditaria (PPH) y estomatocitosis hereditaria[2].

Esferocitosis hereditaria (ESH)

La ESH tiene una condición de herencia autosómica dominante en el 75% de los casos con mutaciones en los siguientes genes: *ANK1, SPTB* y *SLC4A1*, y en 25% de los casos presenta un mecanismo de herencia *de novo* y autosómica recesiva en mutaciones en los siguientes genes: *SPTA1* y *EPB42*.

Es la membranopatía hereditaria más común, ocurre en todos los grupos étnicos y raciales, siendo particularmente frecuente en Europa del norte, con una prevalencia de 1 en 5.000 personas. En la Argentina es la anemia hereditaria más frecuente luego de la talasemia minor[3].

Formas clínicas

La enfermedad se expresa a través de una combinación de manifestaciones clínicas y de laboratorio, siendo sus signos clínicos típicos anemia, ictericia y esplenomegalia.

El diagnóstico de ESH a menudo se hace en la infancia y durante la vida adulta temprana. Sin embargo, dependiendo de la gravedad de la hemólisis, el trastorno puede diagnosticarse en cualquier edad.

Clínicamente la ESH puede manifestarse con una gravedad muy variable desde asintomática a hidropesía fetal o muerte fetal.

La gravedad de la enfermedad se clasifica sobre la base del grado de anemia, es decir, estado asintomático, leve, moderado y severo[4].

Se ha estimado que el 20% - 30% de los pacientes con ESH tienen **enfermedad leve** con hemólisis compensada. Los pacientes afectados pueden permanecer asintomáticos, sin anemia, con hemólisis mínima, detectándose con motivo de estudios familiares o tras presentar una litiasis biliar en la edad adulta.

ESH moderada representa el grupo más grande de pacientes que comprende aproximadamente 70% de los casos, se detecta en los primeros años de vida con anemia, esplenomegalia e ictericia que, ocasionalmente, requiere alguna transfusión, mientras que un pequeño grupo de pacientes, 3-5%, tienen una **forma severa** con anemia (hemoglobina < 8 g/dl) y hemólisis graves, con requerimientos transfusionales frecuentes.

Portador sano: se diagnostica sobre todo en padres de pacientes, en quienes no se puede demostrar una transmisión autosómica dominante. No presentan anemia, ictericia ni esplenomegalia, y no se observan esferocitos.

En neonatos la ESH puede presentarse como hiperbilirrubinemia varios días después del nacimiento. El desarrollo de anemia en el neonato se asocia a una presentación más severa durante la segunda o tercera semana de nacimiento que incluso puede requerir transfusiones crónicas durante el primer año[5].

Dado que en el recién nacido con ESH las pruebas de fragilidad osmótica y el examen morfológico a menudo no son concluyentes, se aconseja realizar seguimiento, estudio familiar y evaluación posterior de los niños con antecedentes de hiperbilirrubinemia y anemia neonatal no inmune. La ESH es una enfermedad infradiagnosticada como causa de ictericia neonatal.

En el embarazo la anemia puede empeorar debido a que la masa de los eritrocitos y volumen plasmático se expanden a causa de las necesidades fisiológicas de la etapa gestacional.

Complicaciones clínicas

• **Infecciones:** bacterianas o virales pueden llegar a causar **crisis aplásicas**, disminuyendo la capacidad de compensación de la hemólisis extravascular, el caso más común es la infección por parvovirus B19. Es menos frecuente pero suele ser más severa con requerimiento transfusional.

La crisis hiperhemolítica se caracteriza por un proceso acelerado de hemólisis el cual resulta en la exacerbación de los síntomas. Son desencadenados por infecciones virales no específicas en las cuales el sistema retículo-endotelial, lleva a una hiperplasia mayor con un agrandamiento del bazo[6].

• **Deficiencias nutricionales:** los individuos que desarrollan deficiencias de vitamina B12 y ácido fólico presentan una produciion inadecuada de eritrocitos generando una incapacidad de mantener los niveles adecuados de hemoglobina **(crisis megaloblásticas)**.

• **Colelitiasis:** los cálculos de bilirrubina son

comunes en individuos con ESH, sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes donde se observa en la mitad de los casos, especialmente en aquellos pacientes con hemólisis severa. Son menos probables antes de los 10 años de edad[7].

Es una de las complicaciones más comunes, diagnosticada generalmente entre los 10 y 30 años de edad. Se sugiere el control periódico ecográfico anual a partir de los 4 años de edad.

Rara vez la hemólisis puede ser tan severa como para causar hematopoyesis extramedular o retardo en el crecimiento, en algunos casos los pacientes pueden llegar a presentar sobrecarga de hierro debido a las transfusiones de hematíes.

Tratamiento

La concentración de hemoglobina es el dato más útil para definir la severidad del cuadro clínico y orientar la conducta terapéutica.

Terapia transfusional: la transfusión es una decisión personalizada basada en el estado clínico del paciente y los factores agravantes que pudiera presentar. Generalmente se indica con niveles de hemoglobina por debajo de 7 g/dL.

Se recomienda la suplementación de **ácido fólico** de por vida para pacientes con EHS debido a su hemólisis crónica. Especialmente aquéllos que no se han sometido a una esplenectomía.

Esplenectomía

Los pacientes deben ser seleccionados para la realización de esplenectomía en base a los síntomas clínicos y a la presencia de complicaciones como litiasis biliar, y no simplemente al hacer el diagnóstico de ESH[8].

La esplenectomía en pacientes pediátricos se debe llevar a cabo cuando presentan un cuadro clínico severo, debe ser considerada en aquéllos con presentación grave y no se debe realizar en aquéllos con un patrón leve de la enfermedad.

Los niños que son candidatos para la esplenectomía incluyen aquéllos con EHS grave dependientes de transfusiones de glóbulos rojos (acordado por el 100% de los expertos) y aquéllos con EHS moderada que manifiestan retraso del crecimiento u otros signos y síntomas que afectan su calidad de vida (esta indicación debe adaptarse individualmente).

Según las guías británicas, la indicación de esplenectomía se establece para esferocitosis graves (hemoglobina < 8 g/dl), no antes de los 6 años y, si es posible, por laparoscopía.

La principal limitación para realizar una esplenectomía es el riesgo de sepsis fulminante post-esplenectomía.

El riesgo de sepsis post-esplenectomía puede variar según la indicación de esplenectomía (riesgo intermedio en la esferocitosis y mayor en otras anemias hereditarias), la edad del paciente en el momento de cirugía (más alto en menores los 5 años), y tiempo desde que se realizó la esplenectomía (riesgo más alto durante el primer año después de la intervención). Sin embargo, el riesgo probablemente permanece elevado de por vida[9].

Las estrategias para reducir el desarrollo de infecciones post esplenectomía incluyen: la educación del paciente (tomar medidas urgentes en respuesta a episodios febriles), vacunación y terapia profiláctica antimicrobiana.

Previamente y después de la esplenectomía todos los pacientes deben tener las vacunas actualizadas según sea necesario, especialmente las que cubren organismos encapsulados. La vacunación contra neumococo y H. influenzae y antimeningococo es de particular importancia.

La decisión de esplenectomía está más asociada a calidad que a riesgo de vida y es importante el consenso de pacientes, padres y médicos.

Colecistectomía

Se recomienda la realización de colecistectomía concomitantemente con la esplenectomía en pacientes que presenten síntomas de colelitiasis, aunque en aquellos pacientes donde se encuentren cálculos no sintomáticos la decisión de realizar colecistectomía todavía es controversial (evidencia grado C, recomendación grado 2). Sin embargo hay que considerar que los cálculos en la vesícula son muy comunes en HS, y el riesgo de tenerlos con el transcurrir de los años aumenta hasta en un 50% a los 50 años. La colecistectomía concomitante con esplenectomía puede estar asociada con una disminución del riesgo de desarrollar cálculos que obstruyan la vía biliar, pero también está asociada con un aumento del riesgo de sepsis post-cirugía (evidencia grado C, recomendación grado 2)[10]. La colecistectomía también se debe tratar de realizar en forma electiva por vía laparoscópica.

En niños sin evidencia de litiasis la colecistectomía

no está recomendada en el momento de la esplenectomía.

Eliptocitosis hereditaria (ELH)

Otro trastorno relativamente común de la membrana de los glóbulos rojos es la eliptocitosis hereditaria. Clínica y genéticamente heterogénea, la ELH se caracteriza por la presencia de glóbulos rojos de forma elíptica en el frotis de sangre periférica. Si bien la ELH se ha descrito en todo el mundo, es más común en las regiones endémicas de malaria de África Occidental, con una prevalencia de aproximadamente el 2%[11].

La disminución de la estabilidad mecánica de la membrana es una característica común de todas las formas de ELH.

La herencia autosómica dominante de la ELH conduce a una presentación clínica marcadamente heterogénea que va desde un portador asintomático hasta una anemia grave.

La mayoría de estos pacientes (80%) son asintomáticos, en algunos el grado de hemólisis es mayor presentando anemia leve, normocítica normocrómica y reticulocitos altos y el 10% presenta anemia de moderada a grave.

Los poiquilocitos y los eritrocitos fragmentados, además de los eliptocitos, son una característica de la morfología de los eritrocitos en la forma moderada a grave.

Por lo general, los individuos heterocigotos para una variante eliptocítica tienen eliptocitosis asintomática, mientras que los individuos homocigotos o heterocigotos compuestos experimentan anemia de leve a grave.

La eliptocitosis hereditaria común, con hemólisis mínima es la forma clínica más prevalente.

Una variante neonatal de ELH poiquilocítica puede ser grave durante el primer año de vida, pero posteriormente (de los 4 meses a los 2 años) la hemólisis remite y el fenotipo se convierte en el de la ELH común.

Menos del 10 % de los pacientes con ELH manifiestan la variante piropoiquilocitosis hereditaria (PPH), que se caracteriza por anemia hemolítica grave y transfusión dependiente. En el frotis hay marcada alteración morfológica y fragmentación de los eritrocitos. Generalmente se presenta con ictericia neonatal o anemia severa durante los primeros meses de vida. Como consecuencia de la anemia, se observa retraso en el crecimiento, esplenomegalia y cálculos biliares a edad temprana. En algunos casos se puede producir crisis aplásica provocada por infección por parvovirus B19.

Todos estos datos, sin embargo, no son exclusivos de la piropoiquilocitosis, sino que se encuentran también en las eliptocitosis homocigotas.

Todas las variantes de ELH, excepto la PPH (de herencia autosómica recesiva), siguen un patrón de herencia autosómico dominante, y es posible proporcionar asesoramiento genético[12].

El grado de disminución de la estabilidad mecánica de la membrana está directamente relacionado con la gravedad de la anemia. En estos casos el citoesqueleto de la membrana es tan inestable que la esplenectomía sólo corrige parcialmente la hemólisis.

Estomatocitosis hereditaria

La estomatocitosis hereditaria (EH) es un trastorno de la permeabilidad de la membrana de los hematíes a los cationes y se caracteriza clínicamente por una anemia hemolítica, presencia de un número variable de estomatocitos en el frotis de sangre periférica y amplia heterogeneidad genética[13].

Existen otras variantes con pérdida de Na+ o K+ clínicamente similar a la estomatocitosis sin cambios morfológicos.

Es una condición con patrón de herencia autosómico dominante y generalmente produce anemia hemolítica moderada con valores de hemoglobina de 10 g/dl o superiores y macrocitosis. Existen dos variantes principales: EH sobrehidratada con valores de CHCM bajos y la EH deshidratada (xerocitosis) con valores incrementados de CHCM.

En el frotis de sangre periférica se puede observar macrocitosis, policromatofilia y estomatocitosis. Este grupo de anemias es raro, con una incidencia de 1 en 10 000 o 100 000 habitantes. Sin embargo, las características asociadas resaltan la importancia de esta condición más allá de su rareza.

La xerocitosis es el desorden más frecuente dentro de la estomatocitosis hereditarias. La mayor parte de los casos descritos están causados por mutaciones del gen *PIEZO1* cuya proteína forma parte de los canales de transporte y en 2015 se han identificado, mutaciones responsables en el gen *KCNN4* (canal Gardos, Ca++ dependiente de K+).

Aparece durante el periodo neonatal o durante la infancia con una anemia hemolítica que puede re-

querir transfusiones esporádicas. La evolución de la enfermedad está marcada por las complicaciones habituales de la anemia hemolítica (litiasis biliar) y, de forma sorprendente, por una fuerte tendencia a la sobrecarga de hierro.

En cuanto al tratamiento, a diferencia a lo que sucede en otras membranopatías, no responden bien a la esplenectomía, y no se aconseja por el alto riesgo de trombosis arteriales y venosas.

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

Bibliografía

1. Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. Haematologica. 2016 Nov;101(11):1284-1294.
2. Da Costa L, Galimand J, Fenneteau O, Mohandas N. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders. Blood Rev. 2013 Jul;27(4):167-78.
3. Donato H, Crisp RL, García E et al. Aspectos demográficos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la Esferocitosis hereditaria en nuestro país. Estudio sobre 143 casos pertenecientes a 84 familias. Hematología. 2014;18(1): 9-16.
4. Mariani M, Barcellini W, Vercellati C, Marcello AP et al. Clinical and hematologic features of 300 patients affected by hereditary spherocytosis grouped according to the type of the membrane protein defect. Haematologica. 2008; 93(9):1310-7.
5. Aramburu Arriaga N, Fernández Cuesta MA, Martínez González MJ et al. Esferocitosis hereditaria neonatal: revisión casuística. An Esp Pediatr. 2000; 2: 569-572.
6. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. Lancet. 2008;372:1411-26.
7. Crisp RL, García E, Solar L et al. Esferocitosis hereditaria: experiencia clínica y diagnóstica en Argentina. Acta Bioquím Clín Latinoam. 2017;51 (3):307-18.
8. Oliveira MC, Fernandes RA, Rodrigues CL, Ribeiro DA. Clinical course of 63 children with hereditary spherocytosis: a retrospective study. Rev Bras Hematol Hemoter. 2012;34(1):9-13.
9. Jennifer A, Rothman Jenny L, StevensFabienne L, Gray Theodosia A. How I approach hereditary hemolytic anemia and splenectomy. Pediatr Blood Cancer. 2020 Nov;67(11):e28337.
10. Bolton-Maggs PH, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King MJ; General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis--2011 update. Br J Haematol. 2012 Jan;156(1):37-49.
11. Narla J, Mohandas N. Red cell membrane disorders. Int J Lab Hematol. 2017 May;39 Suppl 1:47-52.
12. King MJ, Garcon L, Hoyer JD et al. ICSH guidelines for the laboratory diagnosis of nonimmune hereditary red cell membrane disorders. Int J Lab Hematol. 2015; 37(3):304-325.
13. Eandi Eberle S, Pepe C, Aguirre F, Milanesio B et al. Xerocitosis hereditaria. Presentación de dos casos clínicos pediátricos. Arch Argent Pediatr. 2019; 117(6):e684-e687.

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.

Membranopatías más frecuentes: diagnóstico

Most common membranopathies: diagnosis

Crisp, Renée

Hospital Nacional Prof. A. Posadas / Dpto. Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas, UBA.

reneecrisp@gmail.com

ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITARIAS

En conjunto con la Subcomisión de Eritropatías

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 566-571
Octubre 2021

Palabras claves: anemias hemolíticas, anemias hereditarias, esferocitosis hereditaria.

Keywords: hemolytic anemias, hereditary anemias, hereditary spherocytosis.

Para comprender mejor algunas de las pruebas utilizadas para el diagnóstico de estos trastornos, es conveniente primero hacer un pequeño resumen de las principales características de la membrana eritrocitaria.

Características de la membrana eritrocitaria

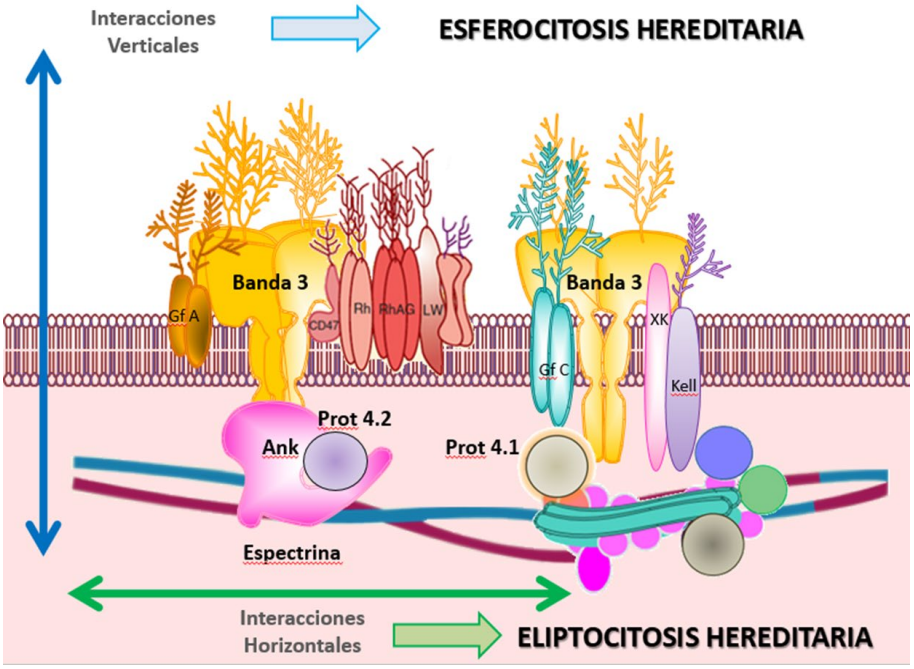
Las principales funciones de la membrana eritrocitaria son el mantenimiento de la integridad estructural y el control de la permeabilidad catiónica. Sus alteraciones generan modificaciones en la morfología de los eritrocitos observables en el frotis de sangre periférica. Los defectos más comunes involucran alteraciones en la organización estructural de la membrana; que regula la forma y deformabilidad del eritrocito. En la esferocitosis hereditaria (ESH), los defectos de anquirina, espectrina, banda 3 y banda 4.2 alteran el enlace vertical entre el citoesqueleto y la capa lipídica de la membrana, lo que conduce a la liberación de microvesículas y pérdida de superficie. Por el contrario, el deterioro de las asociaciones horizontales del citoesqueleto de los eritrocitos debido a alteraciones en los dímeros de espectrina o complejos espectrina-actina-proteína 4.1, da como resultado eliptocitosis hereditaria (EH) y piropoiquilocitosis hereditaria (PPH) (Figura 1).

El control de la permeabilidad determina el grado de hidratación y el volumen celular. Los trastornos de la membrana de los eritrocitos asociados con esta función son mucho menos frecuentes[1].

Diagnóstico

El diagnóstico de anemia hemolítica hereditaria puede ser difícil, particularmente en formas leves y atípicas, debido a superposiciones clínicas y hematológicas entre las diferentes enfermedades. El laboratorio, junto con la clínica y los antecedentes familiares, es uno de los tres pilares en los que se basa el diagnóstico. El laboratorio general permitirá constatar la existencia de un proceso hemolítico y el especializado permitirá establecer el diagnóstico.

Figura 1. Esquema de la estructura de la membrana y el citoesqueleto del eritrocito. Las alteraciones de las proteínas involucradas en interacciones verticales entre la bicapa lipídica y el citoesqueleto generan la esferocitosis hereditaria. El debilitamiento de las interacciones horizontales por alteración de las proteínas constitutivas del citoesqueleto genera la eliptocitosis y la piropoiquilocitosis hereditarias.



Laboratorio general

Como la hemólisis es fundamentalmente extravascular, se evidencian niveles elevados de bilirrubina indirecta y de urobilinógeno fecal, mientras que los niveles de haptoglobina y hemoglobina libre en plasma, marcadores de hemólisis intravascular, son generalmente normales. El hemograma muestra anemia de severidad variable. Los reticulocitos están generalmente elevados: 8-10% es lo usual en ESH típica, pero en pacientes con formas leves los aumentos pueden ser muy ligeros. Los índices hematimétricos pueden mostrar una disminución del volumen corpuscular medio (VCM) con incremento de la amplitud de distribución eritrocitaria (ADE o RDW), y concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) aumentada.

El avance tecnológico en los autoanalizadores permite actualmente disponer de nuevos índices para orientación diagnóstica. Los que han demostrado mayor utilidad para discriminar entre ESH y otras anemias son el volumen medio reticulocitario y el parámetro que surge como diferencia entre el VCM obtenido en condiciones de hipoosmolaridad y el VCM tradicional. Ambos índices se encuentran disminuidos respecto de los controles normales y de otras anemias[2].

Si bien estos índices permiten realizar una aproximación diagnóstica, es de fundamental importancia la observación del frotis, en el cual se identificarán los esferocitos, esferoacantocitos y/o eritrocitos en forma de hongos. Debe recordarse que la presencia de esferocitos no es exclusiva de la ESH, ya que pueden observarse también en incompatibilidad ABO, en anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI) y en abortos sépticos. Debido a lo expuesto y a que en los casos muy leves puede visualizarse un frotis normal, generalmente se requiere de pruebas adicionales para confirmar el diagnóstico.

Laboratorio especializado

Se basa en evaluar las propiedades alteradas de la membrana (la capacidad de hemolisis, la fragilidad, la deformación celular) o bien en determinar cuantitativamente las proteínas de membrana y las mutaciones de los genes que las producen.

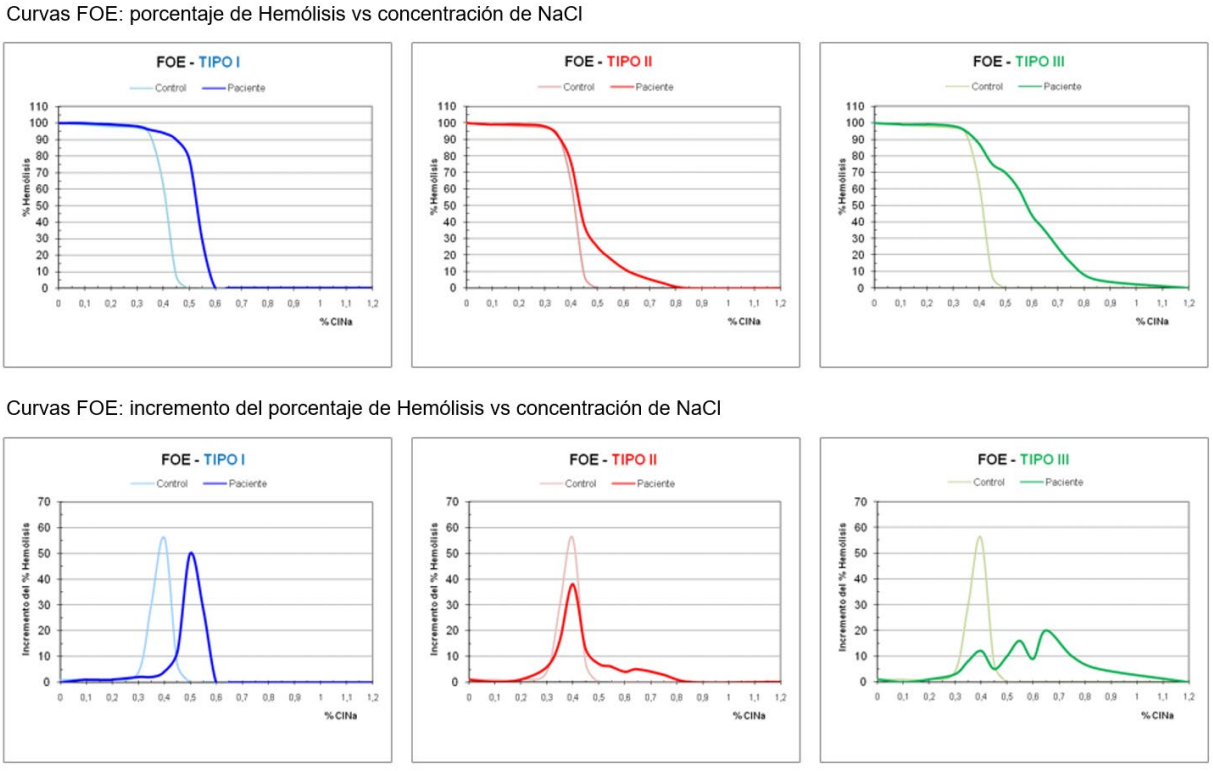
Los estudios que demuestran un aumento de hemólisis son la prueba de autohemólisis y la prueba de glicerol acidificado. La prueba de glicerol es rápida y requiere poca muestra, pero debe realizarse con un estricto control de la acidez del medio, lo que constituye una gran desventaja en un laboratorio de rutina.

La prueba de autohemólisis requiere mayor volumen de muestra, siendo esto una limitación para emplearla en pacientes pediátricos. Para el esferocito la lisis se inicia antes y progresa más rápidamente que en el eritrocito normal, por su consumo basal incrementado de glucosa. Es por eso que el agregado de glucosa, fuente de energía, logra disminuir la intensidad de la hemólisis. La ausencia de corrección con el agregado de glucosa puede deberse a la presencia de un gran número de eritrocitos condicionados (pre-líticos), situación que puede corroborarse con el frotis.

Las pruebas tradicionalmente utilizadas para poner en evidencia la fragilidad osmótica son las curvas de fragilidad osmótica eritrocitaria (FOE) inmediata y diferida. Colocando eritrocitos en un medio hipotónico, el agua ingresa a los mismos, generando su lisis cuando los mismos alcanzan un volumen crítico, que para el esferocito es considerablemente menor que para un eritrocito normal. La resistencia o fragilidad osmótica depende principalmente de la relación que existe entre la superficie y el volumen del eritrocito (relación S/V). Los resultados de esta prueba se evalúan mediante la resistencia mínima, la fragilidad corpuscular media (FCM), la resistencia máxima y el gráfico de porcentaje de hemólisis en función de la concentración salina. Graficando el incremento del porcentaje de hemólisis vs la concentración salina pueden visualizarse fácilmente las diferentes subpoblaciones eritrocitarias. La curva diferida permite acentuar las diferencias entre la población de esferocitos y la población eritroide normal, ya que durante la incubación (24 h a 37°C) se produce la maduración de los reticulocitos (osmóticamente resistentes) y se somete a los eritrocitos a un excesivo stress metabólico. Los efectos que se visualizan pueden ser (Figura 2): a) un corrimiento paralelo de la curva (tipo I); b) la visualización de una "cola" correspondiente a la población esferocítica en estado lítico (tipo II), o; c) perfiles completamente alterados (tipo III).

En 2009 se describió una nueva prueba para evaluar la fragilidad osmótica eritrocitaria mediante citometría de flujo (FOE-CF), exponiendo la suspensión de eritrocitos en solución fisiológica a una única concentración hipotónica, y evaluando el porcentaje de eri-

Figura 2. Informes gráficos de las curvas de fragilidad osmótica de pacientes con diagnóstico de esferocitosis hereditaria (trazo grueso) y el correspondiente control normal (trazo delgado). Graficar el incremento en el porcentaje de hemólisis permite visualizar poblaciones coexistentes de eritrocitos que presentan diferentes fragilidades osmóticas.



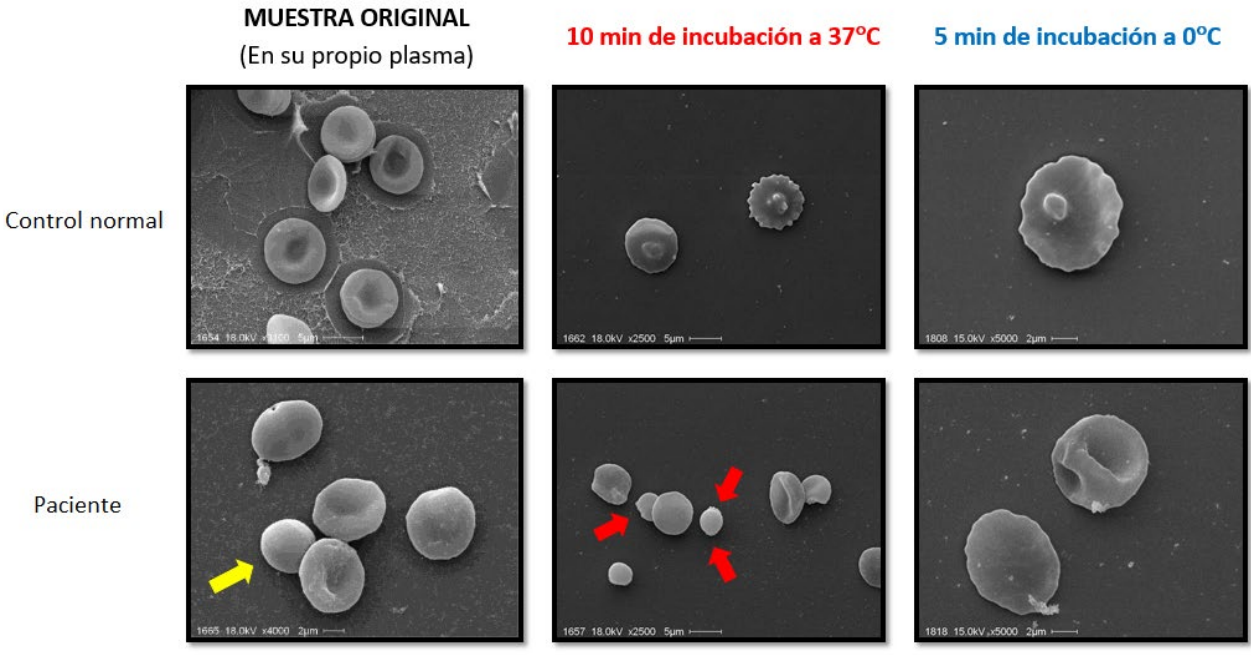
trocitos que permanecen viables, en vez de medir la hemólisis producida[3]. Esta determinación requiere un equipamiento costoso, pero presenta la ventaja de poder evaluar la fragilidad con un mínimo volumen de sangre y un resultado inmediato. Entre la fragilidad evaluada por las curvas tradicionales y la evaluada por esta nueva técnica existe correlación buena y significativa[4]. Se ha propuesto además expresar los resultados mediante el cociente del porcentaje de células residuales obtenido en controles normales y el obtenido para el paciente, observándose valores más elevados cuanto mayor severidad presente la enfermedad[5].

La citometría de flujo (CF) para el diagnóstico de ESH comienza a aplicarse en el año 2000 utilizando el reactivo 5 eosina maleimida (CF-5'EMA)[6]. La prueba consiste en evaluar la fluorescencia del reactivo, que se une a la banda 3 y en menor proporción a otras proteínas de membrana. Es sencilla de realizar pero requiere del procesamiento simultáneo de controles normales, porque los resultados se expresan como el porcentaje de disminución de la media geométrica de intensidad de fluorescencia respecto a 6 controles normales obtenidos y procesados simultáneamente[7]. La prueba es sensible y específica, debiéndose determinar el punto de corte apropiado en cada laboratorio.

La prueba de criohemólisis hipertónica (CH) posee sensibilidad y especificidad equivalentes a la CF-5'EMA, con la ventaja de requerir equipamiento disponible en laboratorios de baja complejidad[4]. Consiste en cuantificar la hemólisis producida por un cambio brusco de temperatura de los eritrocitos suspendidos en un medio hipertónico[8]. La prueba no depende de la relación S/V sino de la integridad de las proteínas de membrana, que repercute notablemente en la plasticidad de la misma (Figura 3). Esta prueba presenta la ventaja de arrojar resultados normales cuando la presencia de esferocitos es debida a una AHAI. Es importante que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

La ectacitometría (ECT) mide la capacidad de deformación de los eritrocitos al ser sometidos a una fuerza lateral constante mientras la osmolaridad del medio en el que están suspendidos se modifica gradualmente[9]. Esta técnica permite discriminar las

Figura 3. Microscopía electrónica de barrido. Eritrocitos en su propio plasma y durante la prueba de criohemólisis. Se tomaron alícuotas de las suspensiones a los 10 min de la incubación en el medio hipertónico a 37°C y a los 5 min del traspaso a 0°C. Arriba: eritrocitos de un control normal. Abajo: eritrocitos de un paciente con diagnóstico de esferocitosis hereditaria. Nótese la ruptura prematura de los esferocitos (bordes irregulares) y la rigidez de la membrana en el proceso de deshidratación que contrasta con la plasticidad de deformación de los eritrocitos normales.

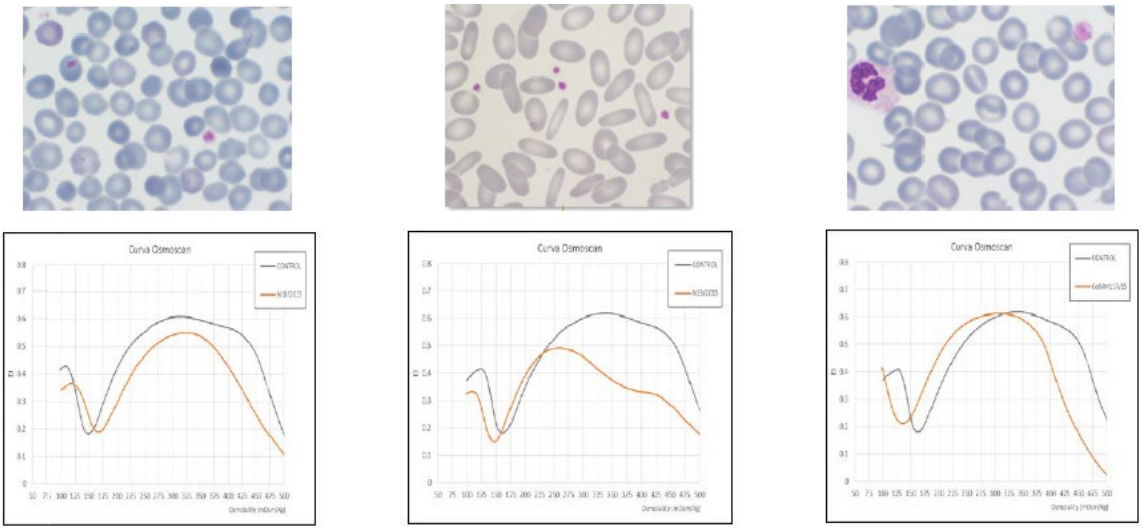


membranopatías entre sí, ya que se obtienen perfiles gráficos diferentes al registrar el índice de elongación en función de la osmolaridad del medio (Figura 4). La deformabilidad de los eritrocitos está gobernada por tres factores: relación S/V, viscosidad citoplasmática y rigidez intrínseca de la membrana. En esta prueba se definen tres parámetros de importancia: a) el índice de deformación máximo (DImax), dependiente del área de membrana disponible del eritrocito, que es alcanzado cuando el medio es isotónico, b) la osmolaridad mínima (Omin), vinculada con la relación S/V en la cual la deformación es mínima, que se produce cuando se alcanza el volumen crítico, y c) la osmolaridad a la cual el índice de deformación es el 50% del máximo alcanzado, que depende de la viscosidad intracelular y por lo tanto se relaciona con la CHCM. Los tres parámetros se encuentran alterados en la ESH: el perfil clásico muestra un DImáx menor, acorde a la pérdida de membrana, un Omin mayor debido a la fragilidad osmótica aumentada, y un O' menor, reflejando la presencia de eritrocitos con mayor CHCM. Los equipos de nueva generación, además de proporcionar esta información, adicionan un cuarto parámetro que es el área bajo la curva del perfil trazado. Este parámetro actúa a modo de resumen, ya que una curva con disminución del índice de elongación máximo, aumento de la osmolaridad para la deformación mínima y la disminución del parámetro relacionado con el grado de hidratación se traduce en una disminución del área bajo esa curva. Lamentablemente este equipamiento no se comercializa aún en nuestro país.

En un trabajo muy reciente se compara el poder diagnóstico de la ECT con la CF-5'EMA, llegando a la conclusión que ambas pruebas resultan complementarias, dado que la ECT distingue adecuadamente las membranopatías entre sí pero no logra diferenciar la esferocitosis adquirida de la congénita. La CF-5'EMA permite discriminar entre ambas si se evalúan los histogramas de fluorescencia, ya que en la ESH los picos observados son simétricos y estrechos por la pérdida rápida de la membrana, mientras que en los procesos adquiridos se generan asimetrías por la pérdida gradual de membrana secundaria a la presencia de anticuerpos[10].

Los estudios más específicos son los que involucran la cuantificación de las proteínas de la membrana y los estudios moleculares que permiten detectar el gen afectado. El estudio tradicional de proteínas de membrana es el que se realiza por electroforesis en geles de poliacrilamida en condiciones desnaturalizantes (SDS-PAGE), pero es sumamente laborioso y permite demostrar anormalidades en sólo el 70-80% de los pacientes. El diagnóstico molecular logra establecer el gen afectado en el 85-89% de los casos. Dado que varias son las proteínas que pueden estar involucradas en el desarrollo de esta patología, deben utilizarse paneles para la búsqueda de alteraciones en numerosos genes. La detección de la proteína deficiente mediante SDS-PAGE permite, en algunos casos, orientar

Figura 4. Morfología y perfiles visualizados mediante ectacitometría. De izquierda a derecha: esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria, xerocitosis hereditaria. Adaptado de *Diagnóstic integrant en eritropatologia: Membranopaties*. María del Mar Mañu Pereira. Vall d'Hebron campus - Rare anaemia research area.



a realizar la secuenciación completa del gen si no se ha detectado la alteración mediante el panel de cribado. Han sido publicados trabajos con la intención de vincular el fenotipo con el genotipo, sin lograr resultados satisfactorios[11,12]. Es importante destacar que, en estudios realizados con paneles extendidos para diversas anemias hemolíticas, el estudio molecular no cambió el diagnóstico cuando la presunción diagnostica había sido la ESH[13].

Criterios diagnósticos

La guía británica establece que cuando las manifestaciones clínicas y los datos de laboratorio general son concluyentes, y con diagnóstico certero en miembros del grupo familiar primario, no se requieren estudios adicionales para el diagnóstico de ESH. Para confirmar el mismo recomienda como pruebas sensibles y específicas la CH y la CF-5'EMA[14]. Estudios más complejos, como el SDS-PAGE sólo se requerirán excepcionalmente[14].

Dado que ninguna de las determinaciones de laboratorio actualmente disponibles alcanza sensibilidad y especificidad del 100%, si la sospecha diagnóstica es alta se deberán realizar varias pruebas a fin de cumplimentar los criterios mínimos para establecer la etiología de la anemia[15]. El diagnóstico molecular debe utilizarse en combinación con métodos convencionales, junto con una detallada tipificación y clasificación clínica de los pacientes, permitiendo confirmar la patogenicidad de las variantes detectadas. Dentro de la pruebas disponibles en el país, en nuestro grupo de estudio priorizamos la realización de aquéllas que requieren un volumen pequeño de muestra (CF-5'EMA, CH y FOE-CF), especialmente en neonatos y niños pequeños. En nuestra serie de casos hemos comprobado que el 96% de los pacientes con ESH pueden ser diagnosticados utilizando sólo estas tres pruebas, permitiendo llegar al diagnóstico en un par de horas y a muy temprana edad[16].

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

Bibliografía

1. Da Costa L, Galimand J, Fenneteau O y col. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders. Blood. 2013 Jul; 27:167-78.
2. Liao L, Xu Y, Wei H y col. Blood cell parameters for screening and diagnosis of hereditary spherocytosis. J Clin Lab Anal. 2019; 33:e22844. https://doi.org/10.1002/jcla.22844
3. Won DI, Suh JS. Flow cytometric detection of erythrocyte osmotic fragility. Cytometry Part B. 2009; 76B: 135-141.
4. Crisp, Renée Leonor. (2014). Esferocitosis hereditaria: avance en la metodología diagnóstica, estudios demográficos e investigación de mecanismos involucrados. (Tesis Doctoral. Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales). https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/
5. Ye Jee Shim, Dong Ii Won. Flow cytometric osmotic fragility testing does reflect the clinical severity of hereditary spherocytosis. Cytometry B Clin Cytom. 2014; 86:436-43.
6. King MJ, Smythe JS, Mushens R. Eosin-5-maleimide binding to band 3 and Rh-related proteins forms the basis of a screening test for hereditary spherocytosis. Br J Haematol. 2004; 124:106-13.
7. Hunt L, Greenwood D, Heimpel H y col. Toward the Harmonization of Result Presentation for the Eosin-50-Maleimide Binding Test in the Diagnosis of Hereditary Spherocytosis. Cytometry B Clin Cytom. 2015; 88:50-7.
8. Streichman S, Gesheidt Y, Tatarsky I. Hypertonic cryohemolysis: a diagnostic test for hereditary spherocytosis. Am J Hematol. 1990; 35:104-9.
9. Clark M, Mohandas N, Shohet, S. Osmotic gradient ektacytometry: comprehensive characterization of red cell volume and surface maintenance. Blood. 1983; 61: 899-910.
10. Zaidi AU, Buck S, Gadgeel M y col. Clinical Diagnosis of Red Cell Membrane Disorders: Comparison of Osmotic Gradient Ektacytometry and Eosin Maleimide (EMA) Fluorescence Test for Red Cell Band 3 (AE1, SLC4A1) Content for Clinical Diagnosis. Front. Physiol. 2020; 11: 636. doi: 10.3389/fphys.2020.00636
11. van Vuren A, van der Zwaag B, Huisjes R y col. The Complexity of Genotype-Phenotype Correlations in Hereditary Spherocytosis: a Cohort of 95 Patients. HemaSphere. 2019; 3:4. http://dx.doi.org/10.1097/HS9.0000000000000276.
12. Choi HS, Choi Q, Kim JA y col. Molecular diagnosis of hereditary spherocytosis by multi-gene target sequencing in Korea: matching with osmotic fragility test and presence of spherocyte. Orphanet J Rare Dis. 2019; 14:114. doi: 10.1186/s13023-019-1070-0.
13. Russo R, Andolfo I, Manna F y col. Multi-gene panel testing improves diagnosis and management of patients with hereditary anemias. Am J Hematol. 2018; 93:672-682.
14. Bolton-Maggs PH, Langer JC, Iolascon A y col. General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis-2011 update. Br J Haematol. 2012; 156:37-49.
15. Crisp RL, Solari L, Vota D y col. A prospective study to assess the predictive value for hereditary spherocytosis using five laboratory tests (cryohemolysis test, eosin-5'-maleimide flow cytometry, osmotic fragility test, autohemolysis test, and SDS-PAGE) on 50 hereditary spherocytosis families in Argentina. Ann Hematol. 2011; 90:625-34.
16. Crisp R, Solari L, Gammella D y col. Use of Capillary Blood to Diagnose Hereditary Spherocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2012; 59:1299-301.

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.

Trastornos hemorrágicos en el recién nacido

Bleeding disorders in the newborn

Arrieta, Maria Elizabeth

Servicio de Hematología y Oncología Infantil.
Hospital Dr Guillermo Rawson, San Juan

maearrieta@hotmail.com

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS EN EL RECIÉN NACIDO

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 572-584
Octubre 2021

Palabras claves: hemostasia del desarrollo, trombocitopenias, déficit de factores.

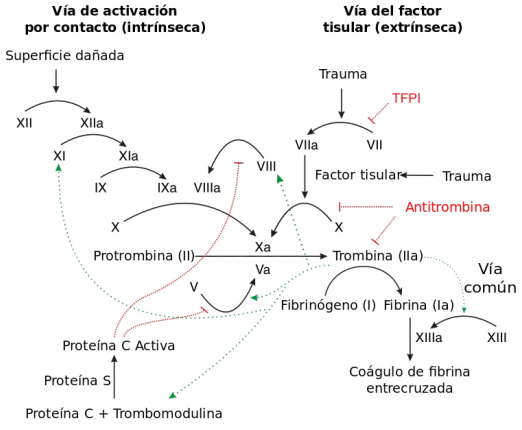
Keywords: developmental hemostasis, thrombocytopenias, factor déficit.

Introducción

El desarrollo del sistema de la hemostasia humano comienza alrededor de la semana 10 de gestación y continúa evolucionando durante la niñez. Este período dinámico y evolutivo de la hemostasia debe ser tenido en cuenta durante el diagnóstico de las alteraciones de la hemostasia (sangrado y trombosis). Los neonatos forman un grupo con características distintivas del sistema de la hemostasia si se los compara con niños mayores y adultos.

Las alteraciones de la hemostasia son raras en el periodo neonatal, pero se asocian a una alta morbi-mortalidad. Para comprender y diagnosticar estas alteraciones debe tenerse en mente la influencia del **desarrollo de la hemostasia**. Como veremos más adelante, los valores de los componentes de este sistema son fisiológicamente diferentes de los del adulto, algunos tienen un valor que es la mitad del valor encontrado en la adultez. Dejando de lado estos niveles más bajos de los factores de coagulación existe un equilibrio entre los factores pro y anticoagulantes. La pérdida de este equilibrio, ya sea por deficiencias congénitas en neonatos sanos o por causas adquiridas en niños enfermos, lleva a sangrados o trombosis.

Figura 1. Componentes de la Hemostasia Normal.



Desarrollo de la Hemostasia

La Hemostasia es un proceso complejo en el que el balance entre fuerzas pro y anticoagulantes protege al organismo del sangrado descontrolado secundario a una injuria vascular y al mismo tiempo previene la formación excesiva del trombo. El conocimiento de los mecanismos de la hemostasia en el recién nacido permite comprender mejor los trastornos relacionados a su alteración. Los cambios en este sistema plantean desafíos para el diagnóstico y el manejo de las alteraciones del sistema de coagulación, así como para establecer los valores normales de los métodos de laboratorio.

El término Desarrollo de la Hemostasia describe la maduración y desarrollo postnatal del sistema de la coagulación, esto refleja el hecho de que dicho sistema esta incompletamente desarrollado al nacimiento y madura a través de la infancia hasta la adultez. El sistema hemostático se encuentra profundamente afectado por la edad y esto es particularmente pronunciado durante la vida fetal y neonatal y, aunque los principales componentes del sistema están presentes al nacimiento, existen importantes diferencias entre neonatos pretérminos, de termino, niños y adultos.

Los componentes del Sistema de la hemostasia son:

- La pared vascular.
- Las plaquetas.
- Los sistemas de coagulación y fibrinólisis (Figura 1).

• *Pared Vascular.*

Se describe una producción incrementada de prostaciclinas e incremento de oxido nítrico (regula tono vascular) en el endotelio neonatal. También se propone que las moléculas de adhesión endoteliales son edad dependiente.

• *Plaquetas*

Los recuentos de plaquetas de los fetos sanos, los neonatos prematuros y los niños de término son similares a los hallados en personas adultas. El recuento fetal aumenta linealmente con la gestación. Se encuentra un recuento de 187.000/mm^3 a las 15 semanas y de 274.000/ mm^3 a las 40 semanas. El recuento plaquetario es de 20-25% menor en los niños pequeños para la edad gestacional. El Volumen Medio Plaquetario (VMP) es similar al del adulto: 7,5 fl. La ultra estructura de las plaquetas del neonato no difiere de la del adulto. Las glicoproteínas están presentes en la superficie plaquetaria pero presentan una respuesta distinta a los agonistas Las plaquetas de los neonatos presentan disminución de la respuesta con ciertos agonistas, que persiste durante las 2-4 semanas de vida, siendo esto más marcado en los niños de menor edad gestacional.

• *Sistema de coagulación*

Al nacimiento los niveles de muchas proteínas procoagulantes y anticoagulantes naturales son bajos. Las proteínas del sistema de coagulación no atraviesan la placenta pero son sintetizadas en el hígado del feto desde estadios tempranos de gestación (5 semanas). A las 20 semanas los factores de coagulación pueden ser medidos en plasma aunque en muy bajos niveles.

En el neonato de término al nacimiento la concentración de los **factores de contacto** (FXI, FXII, Precalicreina y quininógeno de alto peso molecular HMWK) y **los Factores Vitamina K dependientes** (FII, FVII, FIX y FX), están disminuidos en relación al valor normal del adulto (aproximadamente **50%** del valor del adulto). Los bajos niveles de los factores de contacto contribuyen al **aPTT normalmente prolongado** de los neonatos. Estos factores aumentan rápidamente acercándose a los 6 meses de vida a los valores del adulto, pero permanecerán 20% más bajos hasta la adolescencia. La Protrombina (FII), precursor de la Trombina, esta disminuida en un 20% durante toda la niñez.

Los **factores FV y FVIII** se encuentran en el mismo valor que el adulto al nacimiento, así como el **Fibrinógeno**. El Fibrinógeno Fetal presenta características diferentes al del adulto. Tiene escasas fracciones de moléculas de alto peso molecular y disminución del contenido de ácido siálico y fósforo. Estas diferencias pueden explicar la lenta polimerización del coagulo de fibrina comparado con el del adulto.

El **FVW** está elevado en un 150% al nacimiento, siendo responsable de la eficiente hemostasia primaria durante el periodo neonatal.

Los **anticoagulantes naturales, AT y Cofactor II de la Heparina (HCII)**, también se encuentran disminuidos al 50% del valor del adulto en los primeros 3 meses de vida. La concentración plasmática de las **Proteinas C y S** es muy baja, son Vitamina K dependientes. Sin embargo, como la Proteína S se encuentra como S libre, su forma activa, la actividad funcional de esta proteína es similar a la del adulto. Inversamente, y para compensar estas deficiencias, la **α2 macroglobulina**, importante inhibidor de

la Trombina, se encuentra al doble que el valor del adulto a los 6 meses de vida.

• *Sistema Fibrinolítico:*

El **sistema fibrinolítico**, involucrado en la degradación del coagulo, también presenta diferencias. En neonatos los niveles de **plasminógeno** son del **50% a 75%** del valor del adulto y su actividad está disminuida. En los neonatos se requiere para activar el plasminógeno 5 veces más tPA que en el adulto. Estos niveles son similares a los de los adultos luego del año de vida. La forma fetal del plasminógeno es menos eficiente convertido en plasmina por el t-PA que la del adulto. El **PAI** (que es el inhibidor del activador del plasminógeno) está elevado en neonatos reflejando la reducida capacidad fibrinolítica de los mismos. El D-dímero (o D-D) es un producto de degradación de la fibrina estabilizada por FXIII. Los neonatos presentan D-D elevado y esto persiste por lo menos tres días luego del nacimiento, reflejando la activación del sistema de coagulación en el nacimiento y el retraso del clearence de productos de degradación de la fibrina por un hígado inmaduro.

Todos estos hallazgos dependen de la edad gestacional, siendo más pronunciados en los niños pretérminos. Las diferencias en la coagulación y fibrinólisis son encontradas también entre niños pequeños para edad gestacional (PEG) y de peso adecuado para edad gestacional (PAEG). El sistema es muy dinámico durante las primeras semanas y meses de vida, y, en general, las concentraciones de estas proteínas se ajustan al valor del adulto alrededor de los 6 meses de edad, pero van a permanecer el 20% más bajas durante toda la infancia (Tabla 1).

Tanto Andrew y col, como Monagle y col han publicado valores normales para edad de los componentes de la hemostasia. Se han publicado tablas para neonatos de término y pretérmino. Y usted **puede y debe consultar** dichas tablas cuando necesita interpretar los resultados de laboratorio de su paciente, ya que de esto dependerán las decisiones diagnósticas y terapéuticas que tome. *¿Está usted seguro que el valor que presenta su paciente es anormal?*

¿Cuál sería el efecto global de estas diferencias si uno compara la hemostasia en el neonato y en el adulto? Veamos en la Tabla 2.

Tabla 1. Valores normales de coagulación en pediatría (adaptado de M. Andrews. Blood, 1987).

FACTOR	RN de TERMINO	RN de PRETERMINO	Tiempo a valor Normal.
F II #	0,48(0,26-0,70)	0,45(0,20-0,77)	2 a12 meses
F V	0,72(0,34-1,08)	0,88(0,41-1,44)	al nacer
F VIII	1,00(0,50-1,78)	1,11(0,50-2,13)	al nacer
F IX#	0,53(0,15-0,91)	0,35(0,19-0,65)	3 a 9 meses
F X#	0,40(0,12-0,68)	0,41(0,11-0,71)	2 a 12 meses
F XI#	0,38(0,1-0,66)	0,30(0,08-0,52)	1 a 2 meses
F XII#	0,53(0,13-0,93)	0,38(0,1-0,68)	9 a 14 días
F XIII#	0,79(0,27-1,31)	0,70(0,32-1,08)	4 a 5 días
Precalicreina#	0,37(0,18-0,69)	0,33(0,09-0,57)	más de 6 meses
HMWK#	0,54(0,06-1,02)	0,49(0,09-0,89)	2 a 3 meses
FvW#	1,53(0,50-2,87)	1,36(0,78-2,10)	5 a 6 meses
# Valores distintos a los del adulto. HMWK: quninógeno de alto peso			

Tabla 2. Hemostasia: Neonato vs Adulto.

Componente	Neonato	Efecto Global
Factores de Coagulación	↓FII,FIX,FX,FXI,FVII. ↔Fibrinogeno,FVIII,FV.	Disminución de generación de trombina.
Hemostasia Primaria	↑FVW ↓Función plaquetaria	Aumento de Hemostasia primaria.
Fibrinolisis	↓Plasminogeno,t-PA ↑PAI	Estado de hipofibrinolisis
Anticoagulantes	↓AT, PC,PS	Reducida capacidad de inhibir factores activados

El sistema de la hemostasia en los niños es diferente al de los adultos y, aunque puede ser considerada inmaduro, **debe ser considerada fisiológico**. Estas diferencias proveen protección de los eventos hemorrágicos y trombóticos en la edad pediátrica. Por otro lado, dichas diferencias influencian la **presentación clínica, el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de los desórdenes de la hemostasia durante la toda infancia.**
Conocer los valores normales según la edad es lo que lleva a la correcta interpretación de los resultados de laboratorio, evitando el estudio innecesario de los pacientes.

En este punto del artículo usted debe *conocer y entender* el concepto de **desarrollo de la hemostasia**. Debe saber que los neonatos tienen **valores diferentes de las proteínas de la coagulación** que los adultos y el resto de los niños y que estas diferencias son **fisiológicas**. Esto hará que le pueda brindar a su paciente la *mejor oportunidad* de diagnóstico y tratamiento.

Interpretación de Laboratorio.
La evaluación precisa del laboratorio es crucial para el manejo del paciente afectado de una alteración de la hemostasia. Como resultado de los cambios en la maduración de la hemostasia la evaluación e interpretación de las pruebas de laboratorio puede ser un desafío durante el período neonatal. Por otro lado hay que recordar que los valores de referencia absolutos no solo varían con la edad, sino también con el aparato analizador y el reactivo que se utilice para la medición. Además de esto, existe también el desafío de tomar las muestras en forma adecuada. La venopuntura en niños pequeños puede ser difícil, se puede activar la coagulación resultando en resultados de TP y aPTT falsos. Las muestras tomadas de catéter suelen estar contaminadas con heparina. Las alteraciones del hematocrito pueden dar resultados ficticios. Los test deben ser adaptados a pequeños volúmenes. Las alteraciones de los laboratorios deben ser comprobadas con repetición de la prueba anormal.
El PT prolongado en neonatos refleja la disminución de los factores vitamina K dependiente en plasma, mientras el aPTT prolongado refleja la disminución de los factores de contacto. Valores normales durante este período. Los neonatos presentan D-D aumentado en forma fisiológica. Cuando se sospecha una alteración de la hemostasia primaria y el recuento de plaquetas es normal, debe realizarse función plaquetaria. El tiempo de sangría (que ha dejado de usarse por la dificultad en su realización en la población pediátrica), test que evalúa la hemostasia primaria, por ej: interacción plaquetas-pared vascular, esta acortado en neonatos sanos si se compara con adultos. Probablemente esto se deba al alto valor de hematocrito, la presencia de glóbulos rojos de tamaño mayor, aumento del FVW y de los multímeros de alto peso molecular. En general, cuando algún resultado es comprobadamente anormal comparado con los valores normales para edad deben seguirse algunos pasos para arribar al diagnóstico especifico, por lo general esto lo realiza el hematólogo. Recientemente el Perinatal and Pediatric Haemostasis Subcommittee of the Scientific Standarization Committee of International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) publicó recomendaciones para el reporte de las pruebas de Hemostasia en muestras pediátricas. La principal recomendación los test diagnósticos de laboratorio realizados en muestras pediátricas deben usar rangos de referencia apropiados para edad, analizador y reactivo. Refuerzan la necesidad de tener valores de referencia propios de cada laboratorio (como ya dijimos muy difícil y costoso).
Las muestras para laboratorio de hemostasia deberían ser tomadas idealmente solas (sin muestras para otros test de laboratorios). Si esto no es posible deben ser cargados los tubos para hemostasia en primer lugar y esto es muy importante para evitar la activación de la coagulación y los falsos resultados. Deben llenarse los tubos según la cantidad de anticoagulante que tengan (hasta la marquita), los tubos mal llenados (mucha sangre o poca sangre) no deben ser analizados. Idealmente deben tomarse por punción venosa y evitar utilizar catéteres, sobre todo si están heparinizados.

Para recordar:
• El diagnostico de laboratorio de las patologías de la hemostasia puede ser MUY DIFICIL en neonatos, debido a la necesidad de adaptar los test de laboratorios a muestras pequeñas.
• **La integridad de la muestra** es el problema más importante en los estudios de coagulación en neonatología y se deben repetir los estudios anormales

para evitar los diagnósticos erróneos.
• El sobrediagnóstico y el subdiagnóstico son comunes cuando no se utilizan rangos de referencia específicos para edad, aparato analizador y reactivo.
• Los errores diagnósticos llevan a fallas en el tratamiento, estrés de padres y médicos a cargo y aumento de los costos.

Sangrado durante el periodo neonatal.
El sangrado en neonatos sanos es raro pero en niños enfermos es por lo general severo y puede ser fatal.
La presentación clínica de sangrado en el periodo neonatal incluye HIC, cafalohematoma, sangrado después de procedimientos o venopunturas o sangrados mucocutaneos como hematomas y sangrado gastrointestinal. Las causas de sangrado pueden clasificarse en congénitas y adquiridas. Determinar la causa de sangrado es un desafío clínico debido a la continua evolución de la hemostasia en el neonato (volvemos al concepto de *desarrollo de la hemostasia!*).

Alteraciones Congénitas.
Hemofilia A (HA), Hemofilia B (HB) y Enfermadad de von Willebrand (EVW) representan aproximadamente el 80-85% de los desordenes congénitos de sangrado. Las deficiencias de fibrinógeno, protrombina, FV, FVII, FXI, déficit combinado de FV/FVIII así como las alteraciones de la función plaquetarias son denominados en conjunto *alteraciones raras de sangrado* y representan el restante 20-25%.

• Hemofilia.
Las deficiencias congénitas de FVIII y FIX son conocidas como hemofilia A (HA) y B (HB) respectivamente. Son heredadas con un patrón recesivo ligado al X y afectan a todos los grupos raciales. La incidencia es de 1/5000 varones para HA y 1/20000 varones para HB. Una madre portadora tiene el 50% de posibilidades de dar a luz un niño varón afectado. Hasta un tercio de los pacientes diagnosticados con hemofilia son consecuencia de una mutación de novo (30%). La HA constituye el 80-85% de los casos de hemofilia, HB representa el resto. El 60% de los niños afectados son diagnosticados en los 3 primeros días de vida y el 75% estarán diagnosticados para el primer mes.
A todo neonato con **sangrado inexplicable o excesivo debe realizársele un aPTT**, y si se encuentra **prolongado** (a pesar de que *muchos niños normales tienen el aPTT prolongado*) debe realizarse el **dosaje de factores.**
Las manifestaciones iniciales y la severidad de las mismas varían y se basan en la actividad plasmática de FVIII y FIX (valor normal: 50-150%). Así, los pacientes con hemofilia son clasificados como teniendo hemofilia leve, moderada o severa. (Tabla 3). Cerca del 15-33% de los casos presenta manifestaciones de sangrado durante el primer mes de vida.

Tabla 3. Clasificación de Hemofilia. Severidad.

Tipo de Hemofilia	Actividad de FVIII/FIX
Leve	>5% a <40%
Moderada	1% a 5%
Severa	<1%

• *Enfermedad de von Willebrand (EVW).*
Es la alteración congénita de la hemostasia más frecuente, afecta aproximadamente al 1% de la población general siendo igual su frecuencia entre varones y mujeres.
Es causada por la deficiente síntesis o función del FVW. El FVW es una proteína con dos importantes funciones 1) une las plaquetas al endotelio injuriado (adhesión plaquetaria) promoviendo la agregación plaqueta, y 2) es el carrier del FVIII con lo que lo protege de la degradación.
Como dijimos antes, las alteraciones del FVW pueden ser cuanti o cualitativas y en base a estas características y la severidad de la deficiencia se clasifica la enfermedad. (Tabla 4). Aunque el Tipo 1 es el más frecuente, raramente se presenta en neonatos. Los tipos que presentan sangrado durante el período neonatal son el Tipo 3 y algunos subtipos del Tipo 2 dada su severidad. **Si recordamos**, al nacimiento los neonatos presentan valores de FVW iguales o mayores de actividad de FVW y de multímeros de alto peso molecular, motivo por el cual la mayoría de los pacientes con EVW tipo 1 y tipo 2 no presentan sangrado hasta que son más grandes.
El diagnóstico se basa en tres pruebas de laboratorio principales: 1) la medición cuantitativa del FVW plasmático (FVW:Ag). 2) la actividad del FVW y su capacidad de unir plaquetas (FVW:Co). 3) la actividad del FVIII. Se puede realizar el análisis de los multímeros de alto peso molecular para diferenciarlas variedades de EVW tipo 2.

Tabla 4. Clasificación de la enfermedad de von Willebrand. Directrices de la ISTH 2006.

Tipo de EVW	Alteración
Tipo 1	Cuantitativa. Deficiencia leve/moderada de FVW normal desde el punto de vista cualitativo
Tipo 2 • Tipo 2 A • Tipo 2 B • Tipo 2 N • Tipo 2 M	Cualitativos. Disminución de la función dependiente de las plaquetas, con multímeros anormales Incremento de la afinidad para la fijación plaquetaria. Disminución de la unión al FVIII. Disminución de la función dependiente de las plaquetas con multímeros normales.
Tipo 3	Cuantitativa. Déficit completo (grave) del FVW.

• *Alteraciones raras de Sangrado (RBD).*

Los pacientes con RBD representan el 3-5% de todas las alteraciones de la coagulación

Incluyen deficiencias raras de factores de coagulación y alteraciones de la función plaquetaria. La deficiencia de FVII es la más común de este grupo. (Tabla 5). La prevalencia de estos déficits es más elevada en aéreas donde la consanguinidad es frecuente. Solo las deficiencias severas se presentan durante el período neonatal, sin embargo, las deficiencias de FV, FVII y FXI son **fenotípicamente variables y la *severidad clínica no se correlaciona con los niveles de actividad plasmática* del factor.** Así, la historia familiar cuando es positiva puede ser un mejor predictor del curso clínico de ese neonato.

Las **alteraciones del fibrinógeno** pueden ser por disminución o ausencia total del mismo (hipofibrinogenemia y afibrinogenemia) o por alteración funcional (disfibrinogenemia). Los neonatos pueden presentar sangrado del cordon, HIC, sangrado post-circuncisión y sangrado mucocutáneo. Los niños presentaran Quick y aPTT alterados. Los estudios del fibrinógeno funcional y antigénico son los test de confirmación diagnóstica.

El FXIII está formado por dos subunidades catalíticas A (FXIII-A) y dos subunidades B (FXIII-B). La herencia es autosomica recesiva y puede presentar manifestaciones durante el periodo neonatal, más comúnmente sangrado del cordon (50-70% de los casos), HIC y sangrado prolongado luego de procedimientos. La deficiencia de FXIII-A es relativamente más común y más severa que la de FXIII-B. Los niveles bajos de FXIII no prolongan ni el TP ni el aPTT. En un niño con sangrado en el que se sospecha una alteración de la coagulación con ***TP y aPTT dentro de rangos normales para edad solicitar estudios para déficit de FXIII.***

La **deficiencia congénita de factores Vitamina K dependientes** es extremadamente rara y ha sido reportada en menos de 50 familias, se hereda con un patrón autosómico recesivo. La disfunción congénita de las enzimas γ-glutamil carboxilasa o vitamina K epóxido reductasa resultan en la secreción de factores vitamina K dependientes subcarboxilados, lo que lleva a una deficiencia combinada de estos factores.

Las formas **severas de disfunción plaquetaria congénita** incluyendo el Síndrome de Bernard-Soulier, la Trombroastenia de Glazmann y las enfermedades plaquetarias de pool de depósito, raramente se presenta durante el período neonatal. Mayormente son heredados como autosómicos recesivos o heterocigotos compuestos, son desordenes en donde la consanguinidad es prevalente. El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha clínica y estudios de agregación plaquetaria así como citometria de flujo de las glicoproteínas plaquetarias. La microscopia electrónica puede ser necesaria para el diagnóstico de enfermedades del pool de depósito plaquetario.

Deficiencia	% de individuos afectados con RBD
FVII	39%
FXI	26%
FV	9%
Fibrinógeno	8%
FX	8%
FXIII	6%
FV/FVIII	3%
FII	1%

• **Manifestaciones de sangrado en neonatos con déficit raros de factores de la coagulación.**

Algunas manifestaciones clínicas son únicas del periodo neonatal.

El cefalohematoma y el hematoma subgaleal son comunes en partos traumáticos o asistidos (fórceps o vacuum). El sangrado del cordón o sangrados prolongados son comunes en neonatos con deficiencias

de fibrinógeno (cuanti o cualitativas) y FXIII. El sagrado excesivo siguiendo a la circuncisión (sitio más frecuente de sangrado), punción del talón y venopunturas es común en recién nacidos con hemofilia moderada a severa, pero también se ven en otras alteraciones de sangrado. Hemartrosis y hematomas de los músculos, característicos de la hemofilia severa, raramente se ven antes de la deambulación y así no son vistos usualmente en el neonato. Tanto hemoptisis, hematemesis, sangrado del tracto gastrointestinal y hematuria son síntomas muy raros de presentación de déficit de factores de coagulación durante el periodo neonatal, aun en déficit congénitos.

De todos los sangrados que presentan los neonatos con alteraciones congénitas de la coagulación el más serio es la hemorragia intracraneana **(HIC)**. Los trastornos de la coagulación que más se asocian a HIC son hemofilia, deficiencias de FX, FVII y FXIII con este último presentando el riesgo más elevado, de hasta 25%. La mitad de los sobrevivientes de HIC presentan secuelas neurológicas serias a largo plazo incluyendo convulsiones, retardo psicomotriz y parálisis cerebral. Muy frecuentemente HIC se relaciona a trauma del nacimiento con una alta incidencia en partos instrumentados. Afecta a 3,5 a 4% de los niños con hemofilia, lo que representa 40 a 80 veces más que lo esperado para la población normal. La edad media al diagnóstico es de 4.5 días. El riesgo de HIC de prematuros y términos con hemofilia es comparable. Los síntomas y signos clínicos de HIC son vagos con anemia, palidez, ictericia rechazo del alimento e irritabilidad como los más frecuentes seguidos por síntomas neurológicos como fontanela abombada, convulsiones, apneas, letargo y paresias. Se requiere un alto grado de sospecha clínica para el diagnóstico temprano, el tratamiento adecuado y para evitar procedimientos invasivos como la punción lumbar (PL). Se recomienda realizar una imagen en todos los recién nacidos con hemofilia moderada a severa independientemente de la vía de parto. Se ha propuesto que la ecografía transfontanelar es un método disponible y no invasivo, sin embargo no es sensible para detección de sangrados subdurales y en fosa posterior. Las recomendaciones de The United Kingdom Haemophilia Centre Doctor´s Organization son realizar una ecografía antes del alta en todos los neonatos con hemofilia severa a moderada. La RNM y TC de cerebros deberán realizarse en niños sintomáticos aun si la ecografía es normal. Se prefiere la RNM por la exposición a radiaciones de la TC.

• Manejo de sangrado en neonatos con déficit raros de factores de la coagulación.

El tratamiento de los neonatos con deficiencia congénita de factores de la coagulación se basa en el reemplazo de la proteína faltante con concentrados de factores. *Siempre que exista una fuerte sospecha clínica de sangrado el factor debe ser administrado inmediatamente y no esperar a la definición de estudios por imágenes.* Cuando se encuentran disponibles, los concentrados recombinantes de factores son preferidos, por su menor margen de transmisión de patógenos. Una alternativa son los factores derivados de plasma altamente purificados y viralmente inactivados. En paciente con hemorragia profunda y sospecha de déficit de factores congénitos pero sin diagnóstico definitivo se puede administrar plasma fresco congelado (PFC) a 15-20ml/kg hasta tener los resultados de laboratorio. **La administración de DDAVP en neonatos está contraindicada** debido al alto riesgo de hiponatremia dilucional y convulsiones subsecuentes.

En ausencia de un inhibidor, cada unidad de FVIII por kg de peso infundido endovenoso aumenta en FVIII plasmático en 2UI/dL aproximadamente, mientras que de FIX es 1UI/dL. Los neonatos pueden requerir dosis más elevadas para activar el valor de factor deseado y pueden mostrar una vida media del factor más corta, por lo que requieren monitoreo cercano.

En el caso de un ***neonato con HIC***, el objetivo es llegar a niveles del factor del 100% durante las primeras 24 hs seguido por un nivel de 40-50% durante los 10 a 14 días siguientes. Los neonatos con hemofilia que presentan HIC deberán recibir profilaxis con factor por tiempo prolongado para disminuir el riesgo de recurrencia.

Los niños con EVW y sangrado son tratados con concentrados de FVW derivados de plasma, típicamente concentrados de FVIII derivado plasmático (pdFVIII) que contengan FVW. El FVW recombínate está actualmente en estudio clínico en niños.

El tratamiento de los demás déficit de factores es un desafío por la limitada disponibilidad de concentrados específicos. Se encuentran disponibles rFVII (recombínate), concentrado de FXIII-A, fibrinógeno

derivado plasmático, y concentrado de FX. Si están disponibles son el tratamiento de elección en pacientes con estos déficits.

Para las deficiencias en las que no hay factor disponible, la opción es PFC solo o junto a terapia adyuvante como antifibrinolíticos y transfusión de plaquetas. El concentrado de complejo Protrombina (PCC) puede ser utilizado en déficit de FII. En pacientes con deficiencia congénita de factores vitamina K dependientes (que ya vimos anteriormente), el tratamiento con vitamina K oral o parenteral debe ser iniciado en forma temprana, puede ser necesario el uso de PCC o de PFC con inactivación viral si se presenta sangrado agudo o antes de las cirugías.

La vacunación debe ser administrada por vía subcutánea. Debe evitarse la inyección intramuscular profunda, si es necesaria debe seguir inmediatamente a la aplicación del factor. Utilizar la aguja más pequeña que tenga disponible, hielo y compresión local por al menos 5 minutos. Procedimientos como la punción del talón o la venopuntura pueden llevar a sangrado, por lo que deben ser realizados por personal con experiencia con adecuada presión en el sitio hasta que la hemostasia se logre. La circuncisión debe ser atrasada o realizada luego de haber pasado factor.

En los pacientes con alteraciones de la función plaquetaria, las tranfusiones de plaquetas se reservan exclusivamente para sangrados refractarios que comprometen la vida o previo a una cirugía mayor, porque se incrementa el riesgo de sensibilización. Los episodios de sangrado menor son manejados con terapia adyuvante, como antifibrinoliticos. El rFVII está aprobado en USA para Trombastenia de Glanzmann y ha sido utilizado off-label en neonatos con sangrados severos que no responden a tratamientos estándares. Si se ha descripto una excelente respuesta como cesación del sangrado (90%), se lo ha asociado con alto riesgo de trombosis (18%).

Alteraciones adquiridas de la hemostasia en neonatos.

Mientras que el sangrado en neonatos sanos es raro y generalmente esta dado por deficiencias congénitas de los factores de coagulación, los neonatos enfermos pueden presentar alteraciones de la hemostasia adquiridas serias y con compromiso potencial de la vida que requieren un manejo agresivo y un monitoreo cercano. Entre ellos están sangrado por deficiencia de vitamina K, sepsis, CID, disfunción hepática, trombocitopenias neonatales, etc. No es posible presentar en detalle estas patologías en este contexto ya de ellas, como las trombocitopenias requieren un capítulo exclusivo. Haremos una breve reseña de las más comunes.

• *Sangrado por deficiencia de Vitamina K.*

La Vitamina K es un cofactor crucial en la producción de FII, FVII, FIX y FX y de los a*nticoagulantes naturales proteína C y proteína S*. Es esencial para la γ carbosilación de los factores, lo que se requiere para que sean funcionales.

El sangrado por déficit de vitamina K fue anteriormente llamado enfermedad hemorrágica del recién nacido. Está determinado por la deficiencia de proteínas de la coagulación que dependen de la vitamina K (FII, FVII, FIX, FX) lo que lleva a hematomas y sangrados, incluida HIC. Se clasifica en temprano, clásico y tardío basado en la edad de presentación. El **temprano** se caracteriza por sangrado en las primeras 24 hs de vida y esta dado por la ingestión materna de medicamentos como anticonvulsivantes, warfarina, cefalosporina, rifampicina e isoniazida. El **clásico** ocurre entre los días 2 y 7 de edad y se ve en niños que son alimentados con leche materna con pobre alimentación o retraso en el comienza de la misma. El **tardío** se presenta entre los 2 y 6 meses de vida clásicamente en niños alimentados con leche materna dado por el bajo contenido de vitamina K, en enfermedades hepáticas subyacentes, terapia antibiótica sistémica etc. Con la practica actual de administrar vitamina K profilaxis al nacimiento, el clásico es raramente visto.

En la evaluación diagnóstica el **TP está siempre prolongado y el aPTT está casi siempre prolongado.** En el escenario típico el TP está **prolongado fuera de proporciones** con respecto al aPTT. En un neonato con sangrado y este laboratorio, obtener una historia en la cual la vitamina K no fue aplicada al nacimiento es suficiente para hacer un diagnóstico presuntivo y administrar vitamina K parenteral inmediatamente. Si bien el dosaje de los factores vitamina K dependientes puede asistir al diagnóstico no hay necesidad de esperar el resultado de los mismos para instituir la terapia, ya que el sangrado puede ser severo y aún más…catastrófico.

Entonces…***Los neonatos con sospecha de sangrado por déficit de vitamina K deben ser tratados***

inmediatamente con vitamina K. En el evento agudo se prefiere la vía endovenosa. En los pacientes que presenta sangrado severo que compromete la vida se debe considerar el uso de PCC. Sin duda, el manejo más efectivo de esta patología es la prevención, administrando vitamina K a todos los neonatos al nacimiento.

• *Insuficiencia hepática.*
La mayoría de las proteínas pro y anticoagulantes (excepto FVIII y FVW) y la trombopoyetina (TPO) son sintetizados en el hígado. En el recién nacido la función de síntesis hepática no está totalmente madura y su sistema de coagulación se encuentra en un balance delicado. Por esto, cualquier alteración en la función hepática puede resultar en un desbalance en el sistema de coagulación llevando a un aumento del sangrado de la trombosis. Los pacientes con falla hepática pueden presentar tanto sangrado como trombosis y la etiología, el diagnóstico y el tratamiento son difíciles desafíos. Los neonatos con enfermedad hepática pueden presentarse con cualquier tipo de sangrado. El laboratorio de coagulación de la falla hepática muestra elevado TP, aPTT y D-D, fibrinógeno disminuido y recuento de plaquetas disminuido.
El tratamiento del sangrado de la falla hepática es difícil dado por el riesgo de sobrecarga de volumen y trombosis. PFC ha sido históricamente la primera línea de tratamiento en neonatos con falla hepática y sangrado ya que reemplaza todas las proteínas de la coagulación, pero los estudios han mostrado que se requieren grandes volúmenes para corregir las anormalidades de la coagulación. rFVII se ha utilizado off-label para el control del sangrado en este grupo de pacientes con muy buen control del sangrado, pero esta medicación presenta riesgo potencial de trombosis. Los crioprecipitados para corregir el fibrinógeno y el PCC para corregir las deficiencias de FII, FVII, FIX, FX pueden ser utilizados para el sangrado en pacientes con enfermedad hepática.

• *CID (coagulación intravascular diseminada).*
La CID es una coagulopatía por consumo. Esta condición está caracterizada por la depleción de procoagulantes, anticoagulantes, proteínas de la fibrinolisis y plaquetas. Los niños críticamente enfermos se encuentran en riesgo de desarrollar CID. La CID es siempre causada por una condición médica subyacente siendo la sepsis la etiología más frecuente. Los pacientes presentan complicaciones hemorrágicas y trombóticas. La fisiopatología de esta entidad es compleja y no completamente entendida, pero el efecto final es la trombosis de la microvasculatura que generalmente lleva a la disfunción de órganos y al consumo de las proteínas procoagulantes y plaquetas, lo que lleva a hemorragia. **Entonces… la hemorragia es el resultado del consumo de las proteínas de la coagulación y de las plaquetas.** El sangrado puede presentarse en cualquier sitio, los más frecuentes son los accesos vasculares y las mucosas. Ocasionalmente puede presentarse HIC lo cual puede ser desastroso. El aspecto más importante del manejo de la CID es el tratamiento de la condición subyacente que la desencadenó.
El objetivo del tratamiento es el manejo **del sangrado clínico y no la corrección de los parámetros de laboratorio.** Se suele utilizar PFC y crioprecipitados como terapia inicial. Para sangrado severo puede utilizarse PCC´s y rFVII.

• *Hipotermia terapéutica*
Se ha utilizado en el tratamiento de la asfixia severa para prevenir las secuelas neurológicas de un evento hipoxico-isquémico (ej: HIC) y asi mejorar el outcome. Si embargo la hipotermia puede aumentar el riesgo de HIC por causar cambios en el flujo cerebral, aumentando la fragilidad del tejido comprometido, causando cambios en el sistema de coagulación y trombocitopenia. Si bien los cambios en el sistema de coagulación se encuentran actualmente en duda, debe prestarse cercana atención a estos parámetros y a los signos clínicos de sangrado en paciente ingresados en protocolos de hipotermia.

Trombocitopenia Neonatal
La trombocitopenia (recuento plaquetario menor a $150x10^9$/l) es una alteración comúnmente hallada en neonatos (1/3 de los ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal, UCIN), especialmente en prematuros (2/3 de los prematuros de muy bajo peso) y en niños enfermos. Generalmente es leve o moderada y no requiere tratamiento, Cuando es severa la mayoría de los neonatos recibe transfusiones de plaquetas profilácticas con la finalidad de prevenir el sangrado, sin embargo la eficacia de esta indicación jamás ha sido probada. Una relación causal directa entre plaquetopenia y sangrado en neonatos tampoco ha sido demostrada. La etiología es variada.

Puede ser un marcador de enfermedad subyacente.
Definición de Trombocitopenia: recuento plaquetario menor a 150 x 10^9/l.
Puede ser clasificarse en:
• Leve: 100- 150x10^9/l.
• Moderada: 50- 100x10^9/l.
• Severa: <50x10^9/l.
El recuento plaquetario normal es > 150x10^9/l desde la semana 15 de gestación. La función plaquetaria de los recién nacidos de termino (RNT) sanos tienen menor respuesta a agonista plaquetarios. Sin embargo el tiempo de sangría, y el tiempo de oclusión en PFA100, son más cortos, debido al hematocrito más alto, mayor volumen corpuscular medio, mayor concentración de Factor von Willebrand y predominio de multímeros más largos. En recién nacidos pretérmino (RNPT) la hiporeactividad es más marcada, el tiempo de sangría y el tiempo de oclusión de PFA100 son inversamente proporcionales a la edad gestacional.
Etiología
Los *mecanismos de producción* de plaquetopenia son la disminución de la producción y/o el aumento del consumo o destrucción.
De acuerdo al *momento de presentación*, la trombocitopenia puede dividirse en dos grupos (Tabla 6), en los que se incluyen las distintas causas.
• Temprana: desde el nacimiento hasta las 72 horas de vida (generalmente asociada a RCIU).
• Tardía: después de las 72 horas de vida (causas más frecuentes sepsis y NEC).
La patología materna y placentaria causa trombocitopenia temprana, mientras que hay causas fetales o neonatales en ambos grupos. De esta forma, la clasificación en uno de estos grupos permite orientarse a las posibles etiologías (maternas, placentarias o propias del paciente).

Diagnóstico
Laboratorio: Las extracciones de sangre pueden ser difíciles en neonatos enfermos y dar recuentos plaquetarios falsamente bajos por acúmulos de plaquetas (Pseudotrombocitopenia). Un recuento plaquetario bajo debe siempre confirmarse. Realizar frotis de sangre periférica en todos los neonatos con plaquetopenia.
El frotis de sangre periférica, además de confirmar la plaquetopenia nos da otros datos (tamaño y morfología plaquetarios, características de la serie mieloide y eritroide) que pueden orientar al diagnóstico.
Historia Clínica del paciente: Se deberán recaudar datos de los antecedentes familiares maternos (PTI, LES), hermanos (antecedentes de trombocitopenia, sangrado, lesiones neurológicas sin diagnóstico de certeza), características del embarazo (preeclapmsia, DBT gestacional, RCIU), características del parto y perinatológico (parto dificultoso, apgar bajo u otros antecedentes de hipoxia perinatal, peso de nacimiento), comorbilidades desde el nacimiento (fiebre, cultivos, serologías virales, trombosis, NEC, cardiopatía, etc.), sus tratamientos y evolución.
En la *evaluación* del paciente con trombocitopenia neonatal son importantes
• El momento de presentación (hasta las 72 horas o después).

Tabla 6. Clasificación de trombocitopenia neonatal por momento de presentación.

TEMPRANAS (<72hs):	TARDIAS (>72 hs):
• **Insuficiencia Placentaria** (Preeclampsia, RCIU, DBT). • **Asfixia perinatal**. • **Infección perinatal** (E. Coli, SGB, HI, LM). • **CID.** • **Aloinmune** (TFNA). • **Autoinmune** (PTI, LES). • Infecciones congénitas (TORCH). • Infecciones virales (HIV, enterovirus). • Trombosis. • Policitemia. • Reemplazo MO (Leucemia). • Kasabach- Merritt. • Cong/ Heredit. (TAR, TAMC, Fanconi). • Aneuplidias (trisomia 18, 13, 21). • Enfermedad metabólica.	• **Sepsis tardía.** • **NEC.** • Infecciones congénitas (TORCH). • Infecciones virales (HSV, CMV). • Trombosis. • CID. • Autoinmune. • Kasabach- Merritt. • Aneuploidias. • Enfermedad metabólica. • Asociada a drogas (antivirales, heparina). • Congénitas/ Hereditarias.

- La causa (materna, placentaria o fetal/neonatal).
- Riesgo de sangrado.
- **Momento de la presentacion,** como vimos, las dividimos en
- *Trombocitopenia Temprana* suele ser leve a moderada, autolimitada y no requerir intervención. Si es severa, las causas más comunes son infección (en niños enfermos) y trombocitopenia aloinmune (si no hay otra etiología probable que la explique y el bebé está por lo demás sano).
- *Trombocitopenia Tardía* suele anunciar una enfermedad grave, especialmente si el recuento plaquetario cae rápidamente. Sepsis (bacteriana o fúngica) o enterocolitis necrotizante (NEC), son las causas más comunes. La trombocitopenia puede anteceder los signos clínicos de sepsis 24 horas. Por lo general es prolongada, severa y se asocia a riesgo aumentado de sangrado, por lo que este grupo se transfunde plaquetas con mayor frecuencia.

La Trombocitopenia Persistente (>14 días de duración), puede deberse a consumo crónico, inadecuada producción de trombopoyetina (TPO) por disfunción hepática (alimentación parenteral total prolongada, NEC con colestasis).En prematuros crónicamente enfermos y se asocia a aumento del riesgo de mortalidad. En niños por otro lado sanos, debe pensarse en trombocitopenias hereditarias.

• Riesgo de sangrado

Como hemos mencionado con anterioridad trombocitopenia y sangrado suelen estar asociados en neonatos, pero no necesariamente tienen relación causal. *Muchos pacientes con trombocitopenia severa no tienen complicaciones hemorrágicas, y muchos pacientes con sangrado severo no tienen trombocitopenia.* El sangrado parecería ser multicausal. Entre los factores de riesgo conocidos más importantes están: la menor edad gestacional, la edad postnatal y el peso del nacimiento. Otros factores de riesgo son: apgar bajo, acidosis, requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM), NEC, (CID), alteraciones de la coagulación.

La trombocitopenia suele ser marcador de severidad **de otra patología**, que se asocia a aumento de la mortalidad neonatal tanto como a trombocitopenia, lo que explicaría la mayor mortalidad asociada a transfusiones de plaquetas.

El efecto de la trombocitopenia en el riesgo de sangrado es desconocido.

• Manejo

La transfusión de plaquetas es la principal herramienta terapéutica en esta patología, ya sea como profilaxis o como tratamiento de sangrado activo.

El manejo de la trombocitopenia neonatal carece de evidencia científica y **se basa en consensos de expertos**, por lo que podemos encontrar múltiples guías de transfusiones en neonatos, con diferentes valores de corte para transfusión.

El objetivo es evitar el sangrado mayor y disminuir la exposición a los hemoderivados.

La transfusión de plaquetas profiláctica no ha mostrado reducir la mortalidad en neonatos. Los neonatos transfundidos tienen menor sobrevida (puede deberse a que los más enfermos son los que más se transfunden).

En la decisión clínica de la transfusión debe evaluarse el riesgo individual de sangrado.

Las **Guías del CAHT 2016** recomiendan (Grado C, Nivel IV)

• Transfundir plaquetas a los neonatos con *sangrado activo mayor* para mantener 100 x 10^9/l.

• Otros valores de transfusión dependerán del riesgo de sangrado percibido para cada paciente (Tabla 7).

• Los neonatos con trombocitopenia aloinmune (TFNA) se consideran en forma separada por su mayor riesgo de sangrado para el mismo recuento plaquetario, comparado con las otras etiologías.

• El uso de factores de crecimiento como los análogos de Trombopoyetina no está recomendado por el momento para esta población.

Producto a transfundir. Recomendaciones: Se sugiere transfundir concentrado de plaquetas:

• ABO idéntico o compatible (el uso de plaquetas de grupo O para pacientes no-O debe tratar de ser evitado).

• RhD idéntico o compatible.

• Irradiado, si el paciente tuviera una inmunodeficiencia, post TCPH, o si el donante fuera un familiar en 1° o 2do grado.

• Leucodeplecionado.

• A 10-20 ml/kg.

• *Trombocitopenia Neonatal Aloinmune (NAIT).*

Es la causa más frecuente de trombocitopenia en neonatos sanos de término con una incidencia de 1:1000 nacidos vivos. Es causada por aloanticuerpos maternos (IgG) originados por incompatibilidad de antígenos plaquetarios, conocidos como antígenos

Tabla 7. Recomendaciones para tratamiento de Trombocitopenia Neonatal. CAHT 2016.

Recuento plaquetario (x 10^9/l).	Condición clínica
< 20	Todos los RN
< 30	RNPT estables
< 50	RN peso < 1000 gr
< 50	RN clínicamente inestables o con otro factor de riesgo: • antecedente de sangrado mayor, • sangrado activo menor, • NEC, • peso < 1500 gr, • coagulopatía, • previo a procedimientos invasivos (cirugía, exanguino transfusión), • 1as 72 hs de post operatorio.
< 100	Sangrado activo mayor. Previo a neurocirugía y en su post operatorio.

plaquetarios humanos (HPA), entre la madre y el padre. En la población caucásica el 85-90% de los casos se debe a aloanticuerpos anti-HPA 1a o anti-HPA 5b. Es común que que ocurra durante el primer embarazo y que el primer hijo se encuentre afectado. La severidad de la trombocitopenia auemnte en los siguientes embarazos. HIC se presenta en el 10-20% y en el 80% de los casos es prenatal. Otras manifestaciones son petequias, sangrado gastrointestinal y hematuria. A todos los neonatos con sospecha de NAIT se les debe realizar una ecografía transfontanelar para diagnosticar HIC. El diagnóstico confirmatorio se realiza con test serológicos de plaquetas y tipificación plaquetaria en muestra de los padres. En los neonatos que tienen < 1 semana de vida o HIC u otra hemorragia mayor se debe mantener un recuento de plaquetas >50x10^9. En el resto de los pacientes es adecuado mantener un recuento >30x10^9. Si está disponible se prefiere la transfusión de plaquetas HPA-1ª y HPA-5b negativas. Si no, plaquetas HPA-compatibles, plaquetas de donantes de banco, inmunoglobilina y plaquetas maternas lavadas e irradiadas pueden ser utilizadas. La plaquetopenia en el neonato resuelve en las dos primeras semanas aunque puede persistir por algunos meses.

Para recordar:

- Los neonatos se encuentran en un continuo desarrollo de su sistema de hemostasia.
- Se debe tener un detallado conocimiento del desarrollo de la hemostasia para guiar los tratamiento de sus alteraciones en neonatos
- El sangrado neonatal puede ser un desafío tanto para el diagnóstico como para su tratamiento.
- Con la evaluación sistemática de algunos test de coagulación, así como con el uso adecuado de las imágenes, el diagnóstico apropiado puede ser hecho y el tratamiento iniciado. precozmente
- En los pacientes con sangrado el tratamiento es inicialmente de soporte, pero una vez realizado el diagnóstico, el tratamiento puede y debe ser adaptado a la etiología específica.

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

Bibliografía

1. Nowak-Gottl U, Limperger V, Bauer A y col. Bleeding issues in neonates and infants. update 2015. Throm Res 2015; 135 (Suppl. 1): S41-43.
2. Andrew M, Paes B, Milner R y col. Development of the human coagulation system in the full-term infant. Blood 1987;70:165-172.
3. Ignjatovic V, Kenet G, Monagle P, Perinatal and Pediatric Haemostasis Subcommittee of the Scientific Standarization Committee of International Society on Thrombosis and Haemostasis. Developmantal hemostasis: recommendations for laboratories reporting pediatric samples. J Throm Haemost 2012;10(2): 298-300.
4. Monagle P Ignjantovic V, Savoia H. Hemostasis in neonates and children: pitfalls and dilemmas. Blood Rev 2010; 24:63-68.
5. Jaffray J, Young G, Ko R. The bleeding newborn: A review of presentation, diagnosis and management. Semin Fetal Neonatal Med 2016;21:44-49
6. Toulon P. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implica-

tions. Int Jnl Lab Hem 2016: 38 (Suppl.1):66-77.

7. Lippi G, Franchini M, Montagna M y col. Coagulation testing in pediatric patients: the young are not just miniature adults, Semin Throm Hemost 2007; 33:826-820.
8. Monagle P, Massicotte P. Developmental hemostasis: secondary hemostasis. Semin Fetal Neonatal Med 2011; 16:294-300.
9. Tisi Baña MF. Trombocitopenia neonatal. Guias del Grupo CAHT 2016.
10. Revel-Vilk S.The conundrum of neonatal coagulopaty. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012: 450-454.
11. Monagle P , Chan A, Goldenberg N y col. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2Suppl):e737S-801S.
12. O´Brien S. Perinatal thrombosis: implications for mothers and neonates. Am Soc Hematol Educ Program 2015: 48-52
13. Will A. Neonatal haemostasis and the management of neonatal thrombosis. Br J Haematol 2015;169:324-332.
14. Behzad Bidadi, Amulaya A Nageswara Rao, Dominder Kaur y col. Neonatal renal vein thrombosis: Role of anticoagulation and thrombolysis-An institutional review. Pediat Hematol Oncol 2016;33(1):59-66.
15. Williams M, Chalmers E, Gibson B. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. Br J Haematol 2002;119(2):295-309.
16. Edstrom C, Christensen R. Evaluation and treatment of thrombosis in the neonatal intensive care unit. Clin Perinatol 2000;27(3):623-641.
17. Saxonhouse M. Thrombosis in the Neonatal Intensive Care Unit. Clin Perinatol 2015;42:651-673.
18. Young G. Old and new antithrombotic drugs in neonates and infants. Semin Fetal Neoanatal Med 2011;16(6):349-354.
19. Pal S, Curly A, Stanworth S. Interpretation of clotting test in neonate. Arch Dis Child Fatal neonatal Ed 2015;100:F270-F274.
20. Patricia Davenport and Martha Sola-Visner. Hemostatic Challenges in Neonates. Front. Pediatr. 9:627715.doi: 10.3389/fped.2021.627715

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.

Trastornos tromboembólicos en el recién nacido

Thromboembolic disease in neonates

Costa, María Alejandra

Servicio de Hematología - Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata

alcosmil@gmail.com

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS EN EL RECIÉN NACIDO

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 585-591
Octubre 2021

Palabras claves: neonatos, trombosis, catéter.

Keywords: neonates, thrombosis, catheter.

Introduction

Los recién nacidos pretérmino o a término poseen un sistema de coagulación inmaduro. No obstante, en condiciones normales no presentan manifestaciones de sangrado o de trombosis.

Sin embargo, estos pacientes tienen una capacidad limitada para responder a situaciones que suponen un estrés hemostático dando lugar rápidamente a fenómenos de sangrado y/o trombosis.

Los trastornos tromboembólicos son una entidad que ha aumentado su incidencia dentro del periodo neonatal en las últimas décadas, debido al advenimiento de tratamientos intensivos y el desarrollo de Unidades de Cuidado Intensivos Neonatales. (UCIN).

Las infecciones y el uso de catéteres centrales favorecen su desarrollo.

La trombofilia congénita está ligada a la aparición de trombosis en sitios inusuales o trombosis idiopáticas, que también se encuentran en este grupo etario y su estudio debe ser considerado.

El diagnóstico por imágenes va desde el uso del eco doppler y la ecografía para las trombosis arteriales y venosas de las extremidades, hasta el uso de la resonancia nuclear magnética (RNM) y angiorresonancia (ARNM) para el diagnóstico del accidente cerebro vascular isquémico (ACVI) o la trombosis de senos venosos (TSV).

Para determinar la agresividad y la oportunidad del tratamiento anticoagulante es necesario tener en cuenta el riesgo de muerte, la recurrencia y las complicaciones a largo plazo que pueden originar estos eventos trombóticos.

La dosis de los agentes antitrombóticos es particular para este grupo etario y su monitoreo estricto es necesario.

Epidemiología

La prevalencia de la trombosis en período neonatal ha sido reportada en 5.1/100.000 nacidos vivos y 2.4/1000 recién nacidos admitidos en UCIN. Los eventos arteriales y venosos ocurren aproximadamente en partes iguales[1-3].

Los factores predisponentes que determinan esta elevada incidencia elevada son múltiples pero, indudablemente, la presencia de un catéter intravascular

es el principal de ellos, haciendo que la gran mayoría de los eventos trombóticos en este grupo etario sean por esta causa. No se han encontrado diferencias de distribución por sexo y edad[1,2].

Los eventos trombóticos en esta edad, si son venosos, comprometen la vena renal, el sistema venoso superior, la vena cava inferior, el atrio derecho y los senos venosos cerebrales (TSV). Si el evento es arterial, compromete las arterias cerebrales (ACVI, la aorta y las arterias iliacas y femorales.

Trombosis relacionada a catéteres

Los recién nacidos están expuestos a tener una trombosis relacionada al catéter por múltiples factores: el pequeño calibre de sus vasos en relación al tamaño del catéter, el daño vascular ocasionado por la introducción del mismo, la localización del catéter, la naturaleza de las sustancias infundidas por el mismo y la composición estructural del catéter.

La incidencia real de esta asociación en neonatos internados en UCIN se desconoce.

Trombosis arteriales relacionadas al catéter

Generalmente ocurren como complicación del uso de catéteres intraarteriales, no habiéndose descripto causas espontáneas.

En un estudio realizado sobre 615 pacientes con catéteres arteriales se encontró una asociación frecuente entre cateterización femoral y trombosis (13%). Por el contrario, la canalización de la arteria umbilical se realizó sólo en 26 pacientes, que presentaron trombosis en un 4%. Las trombosis asociadas a cateterización umbilical representaron un 10% de todas las trombosis arteriales relacionadas a catéter en este grupo etario y en este estudio. Los autores encontraron que la edad fue el único factor independiente predictor de trombosis, siendo los prematuros los más afectados[5].

Otro estudio de imágenes con ecografía de los catéteres de localización en la arteria umbilical determinó una incidencia de 3% de trombosis (1 de 31 pacientes)[6].

El registro alemán reportó sólo un 5% de incidencia de trombosis asociada a las arterias aorta, umbilical y al atrio izquierdo[1].

Aunque la trombosis aórtica seguida de cateterización es poco frecuente la morbi-mortalidad es alta[7].

Por el contrario, a pesar de la baja incidencia de trombosis asociada a la canalización de la arteria umbilical sintomática reportada, estudios de seguimiento ecográfico han revelado una alta prevalencia de trombosis arterial asintomática (17-32,5%)[2,4,8].

De lo anterior se puede inferir que las frecuencias comunicadas dependen del método empleado para su diagnóstico: considerando signos clínicos 1 a 3%, con ecografía 14 a 15% y con estudios angiográficos 64%[4,5,24].

La presentación clínica depende de la ubicación del catéter, el grado de extensión del trombo y el potencial para desarrollar circulación colateral en la región afectada. Esto determina que sólo puede manifestarse como un mal funcionamiento del catéter u ocasionar una isquemia masiva. Un ejemplo lo constituye la trombosis mesentérica que provoca una enterocolitis necrotizante o la pérdida de una extremidad por oclusión de grandes vasos[24].

La ecografía doppler ha manifestado ser un buen método diagnóstico no invasivo para este grupo etario.

La conducta terapéutica implica la remoción del catéter. Se aconseja el uso de anticoagulación dependiendo del grado de extensión del trombo y su ubicación[17,18].

La trombectomía seguida de heparinización y el uso de trombolíticos estará indicado en aquellos casos en que exista riesgo de pérdida del órgano o miembro, debiendo pensarse la terapia de manera individualizada, evaluando costo /beneficio[17,18].

Trombosis venosas relacionadas a catéter

La incidencia publicada por algunos autores de trombosis asociada al uso de catéter umbilical varía entre 20% y 65%. Estos datos fueron obtenidos en autopsias de neonatos fallecidos[9,10]. No obstante, las trombosis sintomáticas ocurren con una frecuencia mucho menor. El registro alemán ha reportado una incidencia de 2,4/10.000 niños internados en UCIN[2].

En un estudio prospectivo randomizado el Hto > a 55% ha sido detectado como el único factor pronóstico significativo para el desarrollo de trombosis asociada a catéter venoso umbilical en los pacientes pretérminos[11].

En los catéteres que son colocados periféricamente se ha observado una asociación entre trombosis e infección[1,2]. El uso de heparina profiláctica mantiene permeable el catéter, pero no evita ni la trombosis ni la infección sistémica[13].

Las manifestaciones clínicas dependen del lugar de emplazamiento del catéter.
En caso de compromiso de las venas de miembros superiores o inferiores se observa edema, dolor y cambio de coloración cutánea, pudiendo existir mal funcionamiento del catéter. La afectación de los miembros superiores puede presentarse como un síndrome de la vena cava superior con edema en esclavina de cara y cuello. Los síntomas de trombosis de aurícula derecha incluyen insuficiencia cardíaca, soplo cardíaco auscultable y sepsis persistente.
Si persistiera la trombosis por un tiempo prolongado pueden aparecer otras manifestaciones como circulación colateral, quilotórax, quilopericardio y tromboembolismo recurrente[24].
Las complicaciones más severas consisten en el accidente cerebro vascular isquémico (ACV) y el tromboembolismo pulmonar (TP). La signosintomatología de estos eventos es difusa y puede confundirse en el cuadro grave del paciente. Dentro de los métodos diagnósticos, los estudios de ventilación /perfusión son de difícil aplicabilidad en este grupo de pacientes. Esto motiva un subdiagnóstico considerable.
La propensión a ACV isquémico es superior en los neonatos que poseen cardiopatías congénitas con persistencia de la comunicación derecha/ izquierda.
La trombosis de la vena porta se observa en un 27% de pacientes con catéter venoso umbilical. Su aparición se debe a una cateterización inadecuada o mal emplazada, posee un pronóstico grave, dado que estos pacientes desarrollan hipertensión portal o atrofia hepática[12].
El diagnóstico se realiza por eco doppler si están afectadas las vías periféricas. El ecocardiograma es útil para detectar trombos intracardíacos.
Como tratamiento se han sugerido diversas modalidades: retirar el catéter y monitoreo ecográfico, heparinización por 6 semanas a 3 meses, utilizándose heparina no fraccionada (HNF) y de bajo peso molecular (HBPM)[17,18].

Trombosis de la vena renal (TVR)

El riñón es el órgano más comúnmente afectado por trombosis en el neonato. La incidencia de trombosis de la vena renal ha sido reportada entre 22% y 44% de todas las trombosis que ocurren en el período neonatal[1,2].
Se presenta con más frecuencia en el niño de término, estando presente en la primera semana de vida en un tercio de los casos, y se han informado diagnósticos realizados durante el período fetal.
Generalmente afecta a varones, comprometiendo con más frecuencia el riñón izquierdo (70%), se extiende hacia la vena cava inferior en el 40%, existen factores predisponentes en el 80% de los pacientes y también se han asociado alteraciones genéticas de trombofilia en algunos casos[14,15].
Los factores predisponentes son: distrés fetal, asfixia, infección, deshidratación, cardiopatías congénitas cianóticas, uso de catéter umbilical, gesta gemelar y diabetes materna.
La triada diagnóstica consiste en masa palpable, hematuria y trombocitopenia.
Los neonatos pueden ser asintomáticos o presentar 1 de los 3 signos cardinales. Otros síntomas: vómitos, palidez, acidosis metabólica con alteración hidroelectrolítica, proteinuria, fallo renal, CID y shock, cuya presencia dependerá del grado de extensión de la trombosis[15].
Diagnóstico. El doppler y la ecografía renal permiten ver el agrandamiento renal, la falta de diferenciación cortico medular, la ausencia de flujo venoso intra renal y el aumento de resistencia arterial con pérdida del flujo diastólico. También pueden utilizarse la TAC y RNM.
El tipo de tratamiento dependerá de la extensión del trombo y del grado de afectación de otros órganos. Los pacientes han sido tratados con terapias conservativas, anticoagulación y trombolíticos[17,18,20].
Los pacientes han tenido una mortalidad baja, pero una morbilidad alta. La mitad de los neonatos con TVR asocian hemorragia adrenal.
Otras complicaciones son accidente cerebrovascular arterial isquémico, embolismo pulmonar y trombosis relacionada al catéter. La función renal puede permanecer normal o finalizar en una insuficiencia renal crónica en un 3% de los casos. Pueden evolucionar hacia la atrofia renal 75%, o presentar hipertensión arterial en un 20% de pacientes[15].

Trombosis de los senos venosos

Constituye una localización frecuente de trombosis en este grupo etario con una incidencia de 0.8 a 12/100.000[20,21]. Para los registros alemán y canadiense constituye la tercera causa de trombosis en este grupo etario[1-2].
Compromete generalmente el seno sagital superior y los senos laterales.

En un análisis un retrospectivo de 42 episodios de trombosis de los senos venosos cerebrales un 60% presentaba infartos cerebrales y la mitad hemorragia intracraneal. La mayoría se presentaba con convulsiones en la primera semana de vida, muchos (82%) asociaban complicaciones perinatales como encefalopatía hipóxica/isquémica o comorbilidades (62%), deshidratación, sepsis o cardiopatía congénita[14-22].
Otros hallazgos fueron: hidrocefalia, alternancia del sensorio, aumento del perímetro cefálico, hipotonía y déficit motor focal[2,14,21].
Para realizar el diagnóstico el procedimiento de elección es la RNM, pero también es de utilidad la ecografía doppler transfontanelar y la ecografía convencional, así como la TAC para detectar hemorragia[25].
La recomendación terapéutica es la heparinización, siempre y cuando no existan áreas extensas de hemorragia o trombosis. Se utilizará HBPM o HNF seguida de HBPM. Si el paciente no presenta hemorragia endocraneana (HEC) anti coagulación por 6 semanas a tres meses. Si hay HEC monitorear con RNM/ARNM cada 2 a 5 días para evaluar la progresión del trombo y optimizar el momento de iniciar tratamiento anticoagulante[17,18].
La evolución a largo plazo de estos pacientes según el Registro Canadiense es la siguiente: 90% sobreviven, 59% sin secuelas, 22% con déficits neurológicos y un 8% tuvieron trombosis recurrente[2].

Accidente cerebro vascular isquémico

Los recién nacidos representan un 25% de todos los pacientes pediátricos con ACVI con una prevalencia de 1 por 2300-5000 nacidos vivos a término[1,2].
El evento arterial trombótico a nivel cerebral se ha relacionado con la presencia de un factor predisponente en un tercio de los casos[2]. Los traumas en el momento del nacimiento, la asfixia perinatal, la deshidratación y el shock, la presencia de cardiopatías congénitas y los estados protrombóticos tanto congénitos como adquiridos han sido descriptos como desencadenantes del evento.
La mayoría de los pacientes presenta convulsiones o signos neurológicos difusos, dificultades en la alimentación, alteración de la conciencia y el tono muscular. La presencia de un murmullo cardiaco hace presumir una cardiopatía congénita.
El diagnóstico se realiza mediante el uso de angiorresonancia y RNM. Permite delimitar el área de afectación y la presencia de malformaciones vasculares[25].
El tratamiento anticoagulante tiene como objetivo reducir el riesgo de recurrencia en pacientes con cardiopatía asociada o malformación vascular.
Se debe iniciar rápidamente ante la ausencia de hemorragia endocraneana. Puede utilizarse heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular o aspirina. En caso de hemorragia masiva deberá controlarse el paciente cada 24 horas para evaluar evolución y determinar momento terapéutico propicio[18,22,23].

Purpura fulminans

Es un síndrome caracterizado clínicamente por la necrosis hemorrágica cutánea progresiva que se presenta en los primeros días de vida.
Su incidencia se estima en 1/250000-1/500000 nacidos vivos y se presenta como una coagulación intravascular diseminada (CID) progresiva y fatal.
La causa es una deficiencia congénita homocigota o heterocigota de las proteínas C y/o S. Raramente este déficit proteico en esta edad puede ser secundario a infecciones sistémicas, disfunción hepática o uso de anti vitamina K que condicionan un consumo excesivo o a una disminución marcada de su síntesis.
Los niños homocigotos pueden presentar al nacimiento daño cerebral u oftálmico por trombosis intraútero y a las horas desarrollar el cuadro de purpura fulminas cutáneo. Este comienza con lesiones equimóticas que rápidamente progresan en tamaño, se extienden en forma radial, cambian de coloración de rojo a negruzco, forman bullas y llevan a la necrosis y gangrena cutánea. El hallazgo anatomopatológico característico es la trombosis de los vasos de la dermis.
Las lesiones se presentan generalmente en las extremidades, pero pueden afectar cualquier vaso u órgano. Las manifestaciones hemorrágicas de la CID están frecuentemente presentes[29].
Los pacientes deben ser testeados mediante el dosaje de proteínas C y S y recibir plasma fresco congelado PFC (20 a 40 ml/Kg de peso cada 12 horas) o concentrados de proteína C (40 UI/kg cada 12 horas) según resultados, hasta que las manifestaciones clínicas se resuelvan[17,18,29].
Los neonatos que sean homocigotos deberán recibir de manera reglada PFC o concentrados de proteína C si están disponibles y tratamiento anticoagulante

con anti vitamina K o heparina. El único tratamiento curativo es el trasplante hepático[17,18,28].

Trombofilia congénita y riesgo de trombosis en neonatos

Hay evidencias que sostienen que las trombofilias congénitas pueden tener un rol en el desarrollo de trombosis neonatal y accidente cerebrovascular isquémico, especialmente en trombosis idiopática. Por el contrario, la asociación entre trombofilia congénita y trombosis relacionada al uso de catéteres es controvertida[26-27].

Los pacientes con eventos trombóticos idiopáticos presentan mayor tasa de recurrencia (21%) en comparación con los pacientes que presentan eventos trombóticos secundarios (3%)[26].

Las deficiencias severas de proteína C, S y de AT3 son las únicas que se manifiestan en el período neonatal. Con respecto a los otros estados protrombóticos, como el factor V Leyden o protrombina 20210 sean homo o heterocigotas, se ha observado el desarrollo de trombosis asociado a otros factores de riesgo[22,26].

También se han descripto la ausencia o alteraciones de la familia de proteínas reguladoras fisiológicas como la IL1 y la proteína C reactiva como causas de enfermedad tromboembólica neonatal[28].

Por lo que se considera que la pesquisa de trombofilia congénita ha quedado limitada a casos puntuales de trombosis espontáneas y en los eventos recurrentes[30,31].

Tratamiento antitrombótico

La decisión de instaurar un tratamiento antitrombótico puede realizarse basándose en la estratificación por riesgo teniendo en cuenta la localización y extensión del trombo y la factibilidad de mortalidad y morbilidad[22].

Riesgo alto

- Oclusión de una vena o arteria central (aorta, vena cava superior o inferior)
- Oclusión arterial que ocasione isquemia de un miembro o un órgano como la arteria femoral, axilar u abdominal
- Tromboembolismo pulmonar sintomático

Riesgo moderado

- Trombosis arterial sintomática sin isquemia tisular
- Trombosis idiopática
- Trombosis de la vena renal, la vena porta y de los senos venosos cerebrales
- Trombosis relacionada al catéter sintomática

Riesgo bajo

- Trombosis relacionada al catéter asintomática
- Trombo crónico organizado
- Trombosis no oclusiva

Tratamiento según el riesgo

Riesgo alto

- Trombolisis intracatéter
- Trombolisis sistémica
- Trombectomía quirúrgica
- Anticoagulación terapéutica con monitorio estricto

Riesgo moderado

- Terapéutica anticoagulante
- Considerar trombolisis si hay trombosis renal bilateral u oclusión arterial aguda

Riesgo bajo

- Monitoreo clínico y radiológico
- Institución de anticoagulación si hay progresión del trombo

El efecto anticoagulante de las heparinas depende de la existencia de antitrombina. La actividad plasmática de la antitrombina es el 40% en el neonato con respecto al adulto. Las heparinas además suelen unirse a proteínas plasmáticas que disminuyen su efecto anticoagulante. El volumen de distribución de la heparina es mayor en niños recién nacidos, así como la depuración está aumentada. Todos estos factores hacen que se necesiten dosis mayores para lograr un tratamiento anticoagulante efectivo[22,25].

La heparina no fraccionada a concentraciones altas ejerce un efecto inhibitorio sobre ciertas proteínas como las del complemento y altera funciones celulares como la actividad de los fibroblastos.

La resistencia relativa a la heparina puede y debe tratarse con suplementación de AT3 mediante la infusión de PFC o concentrado de AT3 (35-50 UI/Kg). El tiempo medio de vida de la AT3 infundida es de 30 horas, por lo que se requerirá un aporte cada 2 o 3 días por 1 a 3 dosis.

En el siguiente cuadro se indican las dosis de las drogas antitrombóticas sugeridas para el tratamiento en neonatos.

Heparina no fraccionada	
< de 28 semanas	Dosis inicial: 25 UI/Kg seguido por 15 UI/Kg/hora. Rango terapéutico 0.3 a 0.7 U/ml de anti Xa
28-37 semanas	Dosis inicial: 50 UI/Kg seguido por 15-20 UI/Kg/hora. Rango terapéutico 0.3 a 0.7 U/ml de anti Xa
>37 semanas	Dosis inicial:100 UI/Kg seguido por 28-20 UI/Kg/hora. Rango terapéutico 0.3 a 0.7 U/ml de anti Xa
Heparina de bajo peso molecular enoxaparina	
< de 28 semanas	Dosis inicial: 125 UI/Kg cada 12 horas. Rango terapéutico 0.5 a 1 U/ml de anti Xa
28-37 semanas	Dosis inicial: 150 UI/Kg cada 12 horas. Rango terapéutico 0.5 a 1 U/ml de anti Xa
>37 semanas	Dosis inicial: 165 UI/Kg cada 12 horas. Rango terapéutico 0.5 a 1 U/ml de anti Xa
Heparina de bajo peso molecular dalteparina	
< de 28 semanas	Dosis inicial: 100 UI/Kg cada 12 horas. Rango terapéutico 0.5 a 1 U/ml de anti Xa
28-37 semanas	Dosis inicial: 125 UI/Kg cada 12 horas. Rango terapéutico 0.5 a 1 U/ml de anti Xa
>37 semanas	Dosis inicial: 150 UI/Kg cada 12 horas. Rango terapéutico 0.5 a 1 U/ml de anti Xa
Tratamiento trombolítico sistémico TPA	
< de 28 semanas	0.03 mg/Kg/hora con monitoreo
> o = 28 semanas	0.06 mg/Kg/hora con monitoreo
Todas las edades	0.1-0.5 mg/Kg/hora cada 6 a 12 horas pudiendo repetirse diariamente por tres días

Adaptado de Amstrong-Wells J, Manco Johnson M. Hemostatic Disorders[22]

Cuando un tratamiento trombolítico con TPa debe ser instituido (local o sistémico) se debe realizar monitoreo radiográfico y de laboratorio. Se busca la resolución del trombo por imagen que sirve de guía para ver la evolución y evaluar la necesidad de repetir el tratamiento si el trombo no resuelve.

El laboratorio nos permite detectar elevación del DD y descenso del fibrinógeno. El control de plasminógeno es necesario y en caso de descenso su suplementación mediante la aplicación de PFC.

Conclusión

La enfermedad tromboembólica en el recién nacido comprende entidades bien caracterizadas que ocurren en el contexto de otras enfermedades.

Existen factores predisponentes genéticos y adquiridos.

La mayoría de las indicaciones terapéuticas son recomendaciones que surgen de opiniones de expertos.

Se necesitan estudios sistemáticos multicéntricos que nos permitan un mejor conocimiento de esta enfermedad.

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

Bibliografía

1. Nowak-Göttl U, vonKries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year of survey. Arch Dis Child. 1997;76: F163-F167.
2. Schmidt B, Andrew M. Neonatal Thrombosis: report of a prospective Canadian e international registry. Pediatrics. 1995; 96:939.
3. Yang J Y, Chan AK: Neonatal systemic venous thrombosis. Thromb Res 2010; 126:471-476.
4. Revel-Vilk S, Ergaz Z. Diagnosis and management of central-line-associated thrombosis in newborns and infants. Semin Fetal Neonatal Med. 2011; 16:340-4.
5. Brotschi B, Hug M I, Latal B et al. Incidence and predictors of arterial catheter-related thrombosis in infants and children. J Thromb Haemost. 2011; 9:1157-62.
6. Coleman MM, Spear ML, Finkeilstein M et al. Short Term Use of Umbilical Artery Catheters May Not Be Associated With Increased Risk for Thrombosis. Pediatrics. 2004; 113:770-4.
7. Nagel K, Tuckuviene R, Paes B et al. Neonatal Aortic Thrombosis: A comprehensive review. Klin Padiatr. 2010; 222:134-9
8. Seibert JJ, Taylor BJ, Williamson SL et al. Sonographic detection of neonatal umbilical artery thrombosis: clinical correlation. Am J Roent. 1987; 148:965-8.
9. Schmidt B, Zipursky A. Thrombotic disease in newborn infants. Clin Perinatl. 1984; 11:461.
10. Roy M, Turner-Gomes S, Gill G. Incidence and diagnosis of neonatal thrombosis associated with umbilical venous catheters. Thromb Haemostas. 1997; 78: 724.
11. Narang S, Roy J, Stevens T P et al. Risk for Umbilical Venous Catheter- Associated Thrombosis in Very Low Birth Weight Infants. Pediatric Blood and Cancer. 2009; 52:72-79.
12. Morag I, Epelman M, Daneman A et al. Portal Vein thrombosis in neonate: Risk factors, course, and outcome. J Pediatri. 2006; 148:735-9.
13. Uslu S, Ozdemir H, Comert S et al. The effect of low dose heparin on maintaining peripherally inserted percutaneous central venous catheters in neonates. J Perinatol. 2010; 30:794-9.
14. Labarque A, Chan A K C, Williams S. Thromboembolic Events at Specific Organ Sites. SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis Blanchette V S, Breakey V R, Revel-Vilk S. 2013;13:163-165. Karger
15. Brandao L R, Simpson E A, Lau KK. Neonatal renal vein thrombosis. Semi Fetal and Neonatal Medicine. 2011; 16:323-8.
16. Lau K K et al, Canadian Pediatric Thrombosis and Hemostasis Network: Neonatal renal vein thrombosis: review of the English language literature between 1992, and 2006 Pediatrics. 2007;120.
17. Monagle P, Chan AKC, Goldemberg NA et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children. Antithrombotic Therapy and prevention of thrombosis. Chest. 2012; 141: e737S-e801S.
18. Monagle P, Cuello CA, Caitlin A et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism., Blood Advances. .2018; 22:3292-3316.
19. Dardashi VJ, Békássy ZD, Ljung R et al. Successfull thrombolysis of neonatal bilateral renal vein thrombosis originating in the IVC. Pediatr Nephrol. 2009; 24:2069-71.
20. Berfelo FJ, Kersbergen KJ, van Ommen CH et al. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis from symptom to outcome. Stroke. 2010; 41:1382-1388.
21. Fitzgerald KC, Williams L S, Garg BP et al. Cerebrosinovenous thrombosis in the neonate Arch Neurol 2006;63:405-9.
22. Amstrong-Wells J, Manco Johnson M. Hemostatic Disorders. Neonatal Thrombosis. Neonatal Hematology, Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Hematologic Problems Alarcón P, Werner E, Christensen E.;16:277-285 Cambridge University Press 2013 Edición 2da.
23. Andrade A, Ichord R, Dlamini N et al. Pediatric Stroke SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis Blanchette V S, Breakey V R, Revel-Vilk S. 2013;14:177. 185.Karger
24. Donato H. Trastornos Trombóticos Donato H, Rapetti C. Hematología Neonatal.2007;14:255-277.Fundacion Sociedad Argentina de Pediatría. FUNDASAP.
25. Yang JYK, Chan AKC, Callen DJA et al. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis: Sifting the evidence for a diagnostic plan and treatment strategy. Pediatrics. 2010;126: E693.
26. Nowak-Göttl U, Kurnik K, Manner D et al. Genetic Polymorhisms of hemostasis genes and primary outcome of very low birth weight infants. Pediatrics 2006; 118: 683-9.
27. Kenet G, Lükhoff LK, Albisetti M et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Circulation. 2010; 121:1838-47.
28. Reddy S, Jia S, Geoffrey R. An autoinflammatory disease due to homozygous deletion of the IL1RN locus. N Engl J Med. 2009; 360:2438.
29. Goldenberg NA, Manco Johnson MJ. Protein C deficiency. Haemophilia. 2008; 14(6):1214-21.
30. Bhatt M, Chan A. K.C. Venous thrombosis in neonates .Faculty Reviews. 2021; 10:(20).
31. Nowwak-Gottl U, Kurnik K, Manner D et al. Thrombophilia testing in neonates and infants with thrombosis. Semin Fetal Neonatal Med. 2011; 16:345-348.
32. Andrew ME, Monagle P, deVeber G et al. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2001; 358–7.

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.

Conducta Transfusional en el Recién Nacido

Transfusion practice in neonates

Pugliese, Ana María

Jefa de Servicio de Medicina Transfusional.
Hospital Nacional de Pediatría SAMIC
Prof. Dr. Juan P. Garrahan

apugliese@garrahan.gov.ar

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS EN EL RECIÉN NACIDO

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 592-602
Octubre 2021

Palabras claves: Recién nacido,
anemia,
transfusión.

Keywords: newborn,
anemia,
blood transfusion.

Introducción

Durante las últimas décadas, el extraordinario avance experimentado por las diferentes tecnologías y su introducción en casi todos los sectores de la sociedad ha revolucionado la mayor parte de las actividades, incluido el sector de la salud. La acumulación del conocimiento y los avances tecnológicos determinan una alta preparación profesional, una capacitación continua y una estrecha vinculación entre los profesionales de diferentes disciplinas. La asistencia médica ha cambiado profundamente en estos últimos años debido en gran parte a la incorporación de nuevas tecnologías de incuestionable eficacia diagnóstica y terapéutica, algunas de las cuales han producido cambios muy significativos en los servicios de salud.

En el área de la neonatología los avances de los últimos tiempos han conseguido disminuir significativamente la mortalidad de los niños nacidos con menor peso al nacer, menor edad gestacional y patologías complejas. Día tras día se mejora la calidad de atención que se brinda a este grupo de pacientes, basándose en decisiones fundamentadas en los conocimientos generados a través de diversas investigaciones clínicas[1].

Alistair Philip menciona en una revisión acerca de la evolución de la neonatología que existen varios puntos clave que constituyeron las bases de los avances en el cuidado del recién nacido (RN), en especial de aquellos pretérmino y/o de bajo peso al nacer: la termorregulación, la nutrición, el crecimiento, el soporte respiratorio, el soporte cardiopulmonar y la prevención de infecciones, son algunos de ellos[2].

La terapia transfusional también se constituyó en un soporte fundamental y crítico para los recién nacidos internados en unidades de cuidado intensivo neonatal, especialmente aquellos neonatos pretérmino y de bajo peso al nacer. Sin embargo para tomar la conducta transfusional más adecuada se debe considerar que, si bien la transfusión de sangre es una intervención terapéutica de alto valor que puede salvar vidas y es parte de la terapia de sostén de muchas intervenciones médicas, la sangre segura es un recurso escaso y no está exenta de riesgos.

La decisión de transfundir debe evaluar riesgos y beneficios, y debe ir acompañada de un programa de hemovigilancia que detecte y registre todos los eventos relacionados a la transfusión, particularmente los efectos adversos y, de producirse, su identificación y tratamiento adecuado y oportuno[3].

Cuando se comparan con la población adulta, los

niños y más aún los neonatos, presentan diferencias significativas en lo relacionado a su fisiología, fisiopatología y expectativa de vida en cada una de las etapas de su desarrollo, determinando que la práctica de la medicina transfusional aplicada a este grupo etario deba adaptarse a sus necesidades específicas[4].
La medicina transfusional pediátrica se ha constituido en una subespecialidad en los últimos treinta años. Estos especialistas deben ser capaces de reconocer la adaptación fisiológica intrínseca a la transición del feto a neonato luego a niño y a adolescente. Asimismo deben reconocer los efectos de las anomalías congénitas y las presentaciones inusuales de numerosos desórdenes. Las consideraciones deben incluir cambios en el peso corporal, el volumen total de sangre y de plasma, el desarrollo de los diferentes órganos como el hígado y riñón, o de sistemas como el hematológico e inmune, así como los efectos del medioambiente y la toxicidad relacionada a drogas, que pueden alterar el desarrollo normal.
Por otra parte las instituciones que asisten esta población deben asegurar la disponibilidad de la sangre y sus componentes de manera óptima para así poder responder a las variaciones en los requerimientos de los pacientes que sufren diversidad de complicaciones derivadas de la inmadurez o falta de desarrollo de uno o más sistemas, defectos congénitos, desórdenes adquiridos o infecciones[5].
Además debe existir una perfecta comunicación entre el Servicio de Medicina Transfusional y el Banco de Sangre, que permita dentro de un programa de garantía de calidad y seguridad del paciente, cubrir las necesidades para lograr que los componentes estén disponibles cuando el paciente lo requiera.
Por último, la medicina neonatal actual utiliza diferentes tecnologías y procedimientos especializados como la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), la transfusión intrauterina o la exanguinotransfusión, como parte del tratamiento de este grupo de pacientes vulnerables, todos ellos profundamente ligados a la terapia transfusional.
El trabajo multidisciplinario es prioritario, capacitando en el uso apropiado de la sangre y sus componentes, elaborando guías y utilizando todas las estrategias disponibles para una mejor calidad de atención.

Características fisiológicas y fisiopatológicas de los recién nacidos

Dentro de la población de pacientes que requieren transfusiones, los neonatos son los que las reciben más frecuentemente durante su hospitalización. Más del 90% de los recién nacidos de bajo peso extremo al nacer (peso < 1000 g.) se estima que reciben al menos 1 transfusión de concentrado de glóbulos rojos (CGR) durante su internación en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN)[6]. Más aún, 60% de los niños de muy bajo peso al nacer recibirán probablemente transfusiones de CGR en su estadía en UCIN.
Las prácticas transfusionales en el período neonatal son sustancialmente diferentes tanto de las prácticas en adultos como en niños, debido a las características fisiológicas únicas del neonato. En primer lugar la transferencia pasiva de anticuerpos maternos al sistema inmunológicamente inmaduro del recién nacido resulta en patrones de compatibilidad hematológica únicos, diferentes de los realizados en otros grupos etarios. En segundo lugar la inmadurez de la función de diversos órganos, expone a los neonatos a un mayor riesgo de complicaciones metabólicas, infecciosas e inmunológicas como la infección por citomegalovirus transmitida por transfusión y la enfermedad de injerto versus huésped transfusional. En tercer lugar los neonatos presentan mayor riesgo de inestabilidad hemodinámica debido a su volemia pequeña y su limitada capacidad de adaptación a cambios bruscos de volumen[7]. Todas estas características deben ser consideradas cuando se realiza una transfusión a un recién nacido.
Sin considerar la edad gestacional, el período neonatal comienza al nacimiento e incluye el primer mes de vida. Durante este tiempo se producen transiciones fisiológicas muy marcadas en todos los sistemas orgánicos, y el niño aprende a responder a diferentes formas de estímulos externos[8].
Aquellos neonatos de riesgo deben ser identificados lo más pronto posible desde el período prenatal o luego del nacimiento para disminuir la morbilidad y mortalidad neonatal asociada a este particular grupo. El término "neonato de alto riesgo" define a un niño que debe estar bajo la observación directa de médicos y enfermeras experimentados, en una UCIN. Aproximadamente 10 al 20% de todos los RN requieren cuidados especiales o internación en UCIN, usualmente sólo por unos pocos días, pero en algunos casos puede ser de pocas horas a varios meses[9].

La medicina transfusional pediátrica se divide en dos etapas diferentes, considerando las características del sistema inmunológico inmaduro del niño en sus primeros meses que determinan que la aloinmunización contra los antígenos del GR y los del sistema HLA sea excepcional, y evitando las extracciones reiteradas de sangre para estudios de laboratorio que conducen a una mayor pérdida de sangre iatrogénica. Es así que se establece una práctica transfusional distinta entre los menores de 4 meses y los niños mayores de 4 meses y adultos[10].

Las diferencias fisiológicas marcan el diferente abordaje transfusional desde el diagnóstico inmunohematológico hasta la forma en que se realiza la compatibilidad pretransfusional, basado en la incapacidad de formar anticuerpos contra los GR de los niños menores de 4 meses.

La fisiología y fisiopatología neonatal abarcan diversos aspectos que deben ser considerados al momento de iniciar una terapia transfusional en un paciente. A continuación se mencionan los puntos más relevantes.

En las primeras semanas de vida existe un fenómeno, que en condiciones normales es bien tolerado y no requiere tratamiento denominado "anemia fisiológica del recién nacido", pero que en neonatos pretérmino suele asociarse a diferentes complicaciones clínicas que pueden requerir una transfusión de CGR[11].

En el RN aumenta el flujo sanguíneo pulmonar, la pO2 arterial, el contenido de 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG) intraeritrocitario y la concentración de Hemoglobina A (Hb A del adulto), determinando un aumento en la oxigenación tisular. Los tejidos más oxigenados disminuyen la producción de eritropoyetina (Epo) y consecuentemente se produce una menor eritropoyesis. El nadir de la concentración de Hb se alcanza a las 8 semanas de vida con niveles cercanos a 11 g/dL en RN sanos, posteriormente los niveles de Hb comienzan a aumentar progresivamente.

Por otra parte la vida media de los GR fetales es más corta, en un neonato de término se estima de 60-90 días mientras que en un niño pretérmino se acorta aún más a 35-50 días. Este acortamiento es atribuído a diversas propiedades específicas de los GR neonatales que incluyen mayor deformabilidad de la membrana, pérdida más rápida de la superficie de membrana, mayor susceptibilidad a la peroxidación de proteínas y lípidos de la membrana eritrocitaria y un rápido descenso en el contenido de ATP intracelular.

Los RN pretérmino también experimentan un descenso de la concentración de Hb, de manera más temprana alrededor de las 4 a 8 semanas de vida, y los valores son significativamente más bajos que en los RNT, con un nadir que varía de forma inversamente proporcional a la edad gestacional, pudiendo descender a 8 g/dL en los RN pretérmino de 1500 a 2000 g. y a 7 g/dL en aquellos con peso menor a 1500 g.

Este descenso dramático en los niveles de Hb puede llevar a una anemia sintomática que requiera una transfusión de CGR para su tratamiento. Esta condición caracterizada por anemia normocítica y normocrómica, reticulocitopenia, hipoplasia de la médula ósea y niveles de Epo inapropiadamente bajos para la concentración de Hb no es fisiológica y se denomina "anemia del prematuro". El grado de anemia varía con el grado de prematurez, estado nutricional e ingesta, edad cronológica y tipo y severidad de la enfermedad de base[12].

En el feto la producción de Epo se realiza en el hígado, y éste es menos sensible a la hipoxia que el riñón, lo cual es apropiado para el entorno uterino ya que una respuesta atenuada a la hipoxia protege al feto de la policitemia durante la vida intrauterina. Luego del nacimiento, la síntesis de Epo se desplaza a los riñones, lo cual se completaría cuando el feto llega a término. En consecuencia los RN pretérmino de menor edad gestacional producen menos Epo, cualquiera sea el grado de anemia, probablemente debido a la inmadurez del cambio evolutivo en la síntesis de Epo. Además suelen ser reiteradamente transfundidos, por lo que la mayor proporción de Hb A respecto a la Hb fetal favorece la liberación tisular de oxígeno y determina un menor estímulo para la producción de Epo[13].

Otro factor que influye en la exacerbación de la anemia en este grupo de pacientes es la pérdida iatrogénica de sangre debida a las extracciones secundarias a toma de muestras para estudios de laboratorio. Diversos estudios han cuantificado las pérdidas por flebotomías y demuestran que éstas pueden llegar a representar un impacto importante en la hemodinamia neonatal (0.9-25% volemia/día), aún más comparado con los adultos (<0.8%)[13,14]. Los RN no poseen la capacidad de compensar la hipovole-

mia como los niños mayores o los adultos, cuando el volumen circulante disminuye en un 10% el RN reduce el volumen de bombeo ventricular izquierdo y no incrementa la frecuencia cardíaca, determinando cambios hemodinámicos que llevan a deterioro de la perfusión y oxigenación tisular. Estos riesgos asociados a la pérdida iatrogénica deben ser considerados porque puede condicionar un mayor uso de hemocomponentes [(1)].

El RN tiene mayor predisposición a sufrir hipotermia, causada por alteraciones de la regulación neurológica o por la infusión de grandes volúmenes de soluciones frías o transfusiones de productos sanguíneos por catéteres y vías centrales. Las consecuencias de la hipotermia pueden ser muy graves, como aumento del metabolismo, hipoglucemia, acidosis que favorece la potencial aparición de apneas, las que pueden determinar hipoxia, hipotensión, shock y paro cardíaco. La transfusión masiva de sangre a temperatura ambiente puede producir un descenso de la temperatura corporal del RN de hasta 2,5°C, por lo que se recomienda termostatizar la sangre a transfundir utilizando equipos validados y diseñados para tal fin.

Otro punto de fundamental importancia es la inmadurez del sistema inmune humoral y celular del RN. Los anticuerpos circulantes son de tipo IgG casi exclusivamente de origen materno, transferidos a través de la placenta. El RN no genera anticuerpos probablemente debido a una disfunción de los linfocitos T y de las células presentadoras de antígenos. Sin embargo se ha observado que algunos RN podrían producir escasa cantidad de IgM.

Debe mencionarse el riesgo aumentado de enfermedad de injerto versus huésped transfusional en el RN que ha recibido transfusiones intrauterinas (TIU), más aún si luego fue sometido a una exanguinotransfusión. Se asume que la causa podría relacionarse al pasaje de linfocitos maduros en las TIU que podrían inducir tolerancia y determinar un rechazo de los componentes transfundidos con posterioridad. En consecuencia se recomienda la irradiación de las unidades a transfundir cuando estén presentes los riesgos[(16)].

Desde lo metabólico la hipoglucemia, la hiperkalemia y la hipocalcemia son las complicaciones metabólicas más frecuentemente reportadas secundarias a la terapia transfusional en el RN. La hipoglucemia puede deberse a una combinación de disminución de la tasa de infusión de suero dextrosado durante la transfusión y daños en las vías de la glucogenólisis y gluconeogénesis en los RN pretérmino. La hiperkalemia está directamente asociada a la concentración de potasio en la unidad transfundida, y la hipocalcemia es debida a una menor capacidad del hígado inmaduro de metabolizar el citrato de las unidades transfundidas. Los riñones también inmaduros presentan además una limitada filtración glomerular y una menor capacidad de concentración de la orina, potenciando estas alteraciones[(17)].

Por último deben ser consideradas las posibles complicaciones infecciosas en los RN. Muchos agentes infecciosos como virus, bacterias y otros patógenos pueden ser transmitidos a través de la transfusión. Si bien las técnicas de tamizaje de ITT han mejorado notablemente reduciendo en gran medida los riesgos transfusionales debido a esta causa, la posibilidad de transmisión no es nula y aparecen nuevos agentes que se van sumando a los agentes conocidos. La prevalencia del citomegalovirus (CMV) en donantes de sangre es de 60-80%, el virus permanece latente dentro de los leucocitos de los donantes inmunocompetentes y puede ser transmitido por transfusión de productos celulares a receptores seronegativos, especialmente RN pretérmino de BPEG. El uso de componentes leucorreducidos resulta efectivo en la prevención de la infección por CMV asociada a transfusión [(17)].

Transfusión de Concentrado de Glóbulos Rojos. Evidencia y controversias.

Determinar la causa de la anemia neonatal puede representar un importante desafío para el médico neonatólogo. El diagnóstico diferencial es extenso e incluye no sólo las causas de anemia vistas en pacientes mayores, sino también muchas otras causas inherentes de forma exclusiva al feto y al recién nacido que están asociadas al embarazo y/o el parto. El conocimiento de estos desórdenes y un entendimiento de la fisiopatología asociada otorgan el contexto apropiado para la evaluación, diagnóstico y tratamiento de la anemia neonatal.

La mayoría de las transfusiones en el neonato son realizadas en los RN pretérmino de bajo peso al nacer (RNPTBP) internados en unidades de cuidado intensivo neonatal (UCIN)[(18)].

Diversas guías clínicas y recomendaciones existentes plantean umbrales variables y controversiales, basados frecuentemente en opiniones de expertos. Ensayos clínicos randomizados comparando una es-

trategia restrictiva y una liberal, se han ido sucediendo a lo largo de los años, sin embargo los umbrales y los tiempos oportunos para la transfusión de CGR en el RNPT continúan elusivos. Las guías utilizadas en distintas unidades de cuidado intensivo neonatal son subjetivas y de aplicación local, por lo que muchas veces las decisiones transfusionales terminan estando basadas en juicios clínicos personales basados en la experiencia propia.

Los umbrales transfusionales en los RN varían ampliamente dependiendo del contexto clínico y la edad gestacional al nacer. La mayoría de las guías transfusionales en neonatos fueron desarrolladas como resultado de estudios realizados predominantemente en RN de muy bajo peso al nacer (< 1500g). En las UCIN la mayoría de las transfusiones se realizan en RNPT (generalmente EG<32 sem), algunos de los cuales continúan recibiendo transfusiones más allá de los 28 días de vida. En general los bebés de todas las edades gestacionales y posnatales internados en la UCIN tienden a transfundirse siguiendo las mismas guías basadas en los RNPT. Existe muy poca evidencia relacionada específicamente a RNT[19].

La transfusión de CGR (TCGR) resulta sin dudas beneficiosa en el RNPT enfermo, internado en la UCIN dado que aumenta la Hb circulante, mejora la oxigenación tisular y reduce el gasto cardíaco para mantener el mismo nivel de oxigenación. Sin embargo, poco se conoce sobre los efectos de la TCGR a distintos niveles de anemia en la liberación y utilización el oxígeno.

A los riesgos conocidos de la TCGR se suman posibles riesgos asociados a la población neonatal como hemorragia intraventricular (HIV), displasia broncopulmonar (DBP), retinopatía del prematuro (RDP) y enterocolitis necrotizante (ECN), todos ellos causantes de una significativa morbilidad y mortalidad en RNPT[20].

La anemia se vuelve sintomática cuando existe un disbalance entre el consumo y la liberación de oxígeno a los tejidos, que no suele ocurrir a la misma concentración de Hb para cada neonato. Los síntomas de la anemia son inespecíficos (desaturación, bradicardia, aumento de los requerimientos de oxígeno, taquicardia) y pueden deberse a diferentes causas como sepsis, distrés respiratorio o reflujo gastroesofágico[21].

Generalmente la TCGR es administrada para aumentar los niveles de Hb a un determinado umbral, dependiendo del soporte cardiorespiratorio requerido. Cerca de la mitad de las TCGR efectuadas a los RN de bajo peso extremo son administradas durante las 2 primeras semanas de vida, cuando la enfermedad cardiorespiratoria es más severa y los estudios de laboratorio más frecuentes, aumentando la pérdida iatrogénica que en este período puede alcanzar hasta el 10-30% de la volemia[22].

La TCGR también es administrada ante una pérdida aguda de sangre, la presencia de síntomas clínicos de anemia o un valor de Hb debajo de un determinado umbral con la intención de mejorar la ganancia de peso[23].

Tendencias y prácticas actuales respecto a la TCGR en neonatos

Indicaciones

No existe consenso en relación a los umbrales transfusionales requeridos para una TCGR en un RNPT. La tabla 1 muestra una comparación de los mismos entre diversas guías publicadas en distintos países en

Tabla 1. Umbrales transfusionales según diversas guías.

Estado clínico	Guías Británicas BCSH 2016	Guías C.Roja Argentina 2017	Guías Australia 2017	Guías Canadá 2013	CEFEN SAP 2000
Anemia en primeras 24 hs.	Hb < 12g/dL o Hto < 36%	--	Sin soporte resp. Hb. 10-12 g/dL Con soporte resp. Hb. 11-13 g/dL	ECMO y Card. Cong. Cianótica Hb. < 15g/dL	--
RN con Enf. cardiopulmonar severa (FiO2>0.35)	Hb < 12g/dL o Hto < 36%	Hto 40-45%	Hb. 11-13 g/dL	Hb. < 12 g/dL	Hto 31-35%
Dependencia crónica de O2 Enf. cardiopulm. moderada (CPAP)	Hb < 11 g/dL	Hto 30-35%	Hb. 8.5-11 g/dL	Hb. < 10 g/dL	Hto 21-30%
Anemia tardía Paciente estable	Hb < 7 g/dL	Hto 20-25%	Hb. 7-10 g/dL	Hb. 7-10 g/dL	Hto < ó =20%

los últimos años.

El clásico debate respecto a la adopción de una política transfusional liberal (umbrales de Hb elevados) versus restrictiva (umbrales de Hb bajos) en neonatos permanece sin resolución. Distintos ensayos clínicos han comparado los riesgos y beneficios de la TCGR usando ambas estrategias, en la tabla 2 se resumen los umbrales transfusionales en las ramas restrictiva y liberal expuestos en 3 ensayos clínicos randomizados y 2 ensayos aún en actividad[24].

Estos ensayos intentan probar e identificar el umbral óptimo para la transfusión, sin embargo no se han encontrado diferencias significativas en el seguimiento a corto y largo plazo entre ambas estrategias. Existen algunos datos conflictivos respecto a los efectos en el aspecto neurológico, pero se espera puedan esclarecerse con los resultados de los estudios en curso. Las tendencias actuales sugieren cada vez más frecuentemente, prácticas transfusionales restrictivas, aceptando una concentración de Hb. menor como umbral para la indicación de la TCGR. La última revisión Cochrane confirmó que no existe diferencia en sobrevida, complicaciones a corto y largo plazo, incluyendo retinopatía del prematuro (RDP), displasia broncopulmonar (DBP) y alteraciones neurológicas. En la actualidad, el umbral óptimo permanece incierto, justificando el criterio clínico de cada equipo de tratamiento para la toma de decisiones[30].

Riesgos

El RN que recibe múltiples transfusiones no sólo es expuesto a múltiples donantes y a los riesgos de infecciones transmisibles por transfusión, sino también a las sustancias preservantes usadas en los productos sanguíneos, al hierro, a la sobrecarga de volumen y al aumento potencial de riesgos de retinopatía del prematuro (RDP) y enterocolitis necrotizante (ECN), entre otros, debido a injuria oxidativa[31].

La hemoglobina del adulto (Hb A) presente en los CGR une menos el oxígeno comparado con la hemoglobina fetal (Hb F) y lo libera más fácilmente a los tejidos. Los RN, especialmente los RNPT que reciben TCGR son expuestos a un daño oxidativo, especialmente debido a que los sistemas antioxidantes son aún inmaduros. Esto puede incrementar el

Tabla 2. Umbrales transfusionales utilizados en 5 ensayos clínicos.

Estudio	Edad postnatal (días)	Estado clínico	Umbral Restrictivo de Hb (g/dL)		Umbral Liberal de Hb (g/dL)	
			Muestra Capilar	Muestra Central	Muestra Capilar	Muestra Central
PINT (2005)[25]	1-7	Con soporte resp.	11.5	10.4	13.5	12.2
		Sin soporte resp.	10	9	12	10.9
	8-14	Con soporte resp.	10	9	12	10.9
		Sin soporte resp.	8.5	7.7	10	9
	≥15	Con soporte resp.	8.5	7.7	10	9
		Sin soporte resp.	7.5	6.8	8.5	7.7
Bell el al. (2005)[26]		Ventilado	11.3		15.3	
		CPAP / Oxígeno	9.3		12.7	
		Sin soporte resp.	7.3		10	
Chen et al. (2009)[27]		Ventilado	11.7		15	
		CPAP / Oxígeno	10		13.3	
		Resp. espontánea	7.3		10	
TOP trial[28]	Sem.1	Con soporte resp.	11		13	
		Sin soporte resp.	10		12	
	Sem.2	Con soporte resp.	10		12.5	
		Sin soporte resp.	8.5		11	
	Sem.3	Con soporte resp.	8.5		11	
		Sin soporte resp.	7.5		10	
ETTNO trial[29]	3-7	Crítico	11.3		13.6	
		No crítico	9.3		11.7	
	8-21	Crítico	10		12.3	
		No crítico	8		10.3	
	>21	Crítico	9		11.3	
		No crítico	7		9.3	

riesgo de DBP, ECN y RDP. Recientemente ha sido reportado un nuevo riesgo: la hemorragia intraventricular (HIV) severa en el RNPT luego de la TCGR en la primer semana de vida[32].

El estrés oxidativo (OS) juega un rol crucial en el desarrollo de DBP, que continúa siendo considerada la enfermedad pulmonar más frecuente en los RNPT, especialmente aquellos de menos de 1500 g. al nacimiento. El OS produce un aumento en los radicales libres, excediendo la capacidad de las enzimas antioxidantes de neutralizarlos. La inflamación pulmonar se desarrolla cuando diversas citoquinas inflamatorias (FNT α, IL-1, IL-6, IL-8) son liberadas en respuesta a factores desencadenantes neonatales (corioamnionitis, infección, ventilación mecánica). Estos mediadores reclutan y activan granulocitos que liberan radicales libres que acusan peroxidación endotelial, aumento de la permeabilidad vascular, intersticial, alveolar y edema especialmente en presencia de altos niveles de oxígeno[33].

La enterocolitis necrotizante asociada a transfusión (ECNAT) es una enterocolitis > grado 2 que aparece dentro de las 48 hs de una transfusión. En la última década diversos estudios retrospectivos han estudiado la asociación entre TCGR y ECN en RNPT. Recientemente en un estudio multicéntrico prospectivo se postula que no es la TCGR la causante de la injuria intestinal, sino el grado de la anemia subyacente[34]. Considerando las bases fisiopatológicas no existe mecanismo patogénico probado para la ECNAT, pero una de las teorías más aceptadas es que el impacto de la anemia fisiológica, puede llevar a una injuria por hipoxia-isquemia en el intestino del RNPT; factores mecánicos que afecten la circulación intestinal también han sido mencionados como posibles causantes produciendo un flujo sanguíneo esplácnico defectuoso, así como un bajo nivel de óxido nítrico en las células transfundidas que pueden predisponer a la vasoconstricción e isquemia[35]. La alimentación en combinación con la TCGR ha sido implicada como un factor de riesgo extra para el desarrollo de ECN. Si bien la evidencia a la fecha parece a favor de evitar la alimentación durante la TCGR, se requieren ensayos clínicos randomizados y controlados para verificar estos hallazgos.

Estudios previos han reportado una asociación entre TCGR y desarrollo de RDP. El mecanismo posible causante de esta complicación en el RNPT sería nuevamente el daño oxidativo (debido a un aumento del hierro no unido a transferrina) y/o mediadores inflamatorios presentes en los productos sanguíneos. Sin embargo otros estudios que examinaron políticas transfusionales restrictivas fallaron en encontrar una disminución de la incidencia de RDP[31].

La HIV es una de las complicaciones más frecuentes y devastadoras en el cuidado de los RNPT. La patogénesis de la HIV severa en los RNPT durante su primera semana de vida es indudablemente multifactorial. El oxígeno liberado a los tejidos por los GR de donantes podrían iniciar activación endotelial y radicales libres de oxígeno, así como propiedades bioquímicas de los GR mencionados podrían producir un aumento de la presión de los capilares sanguíneos seguido de su ruptura. El shock y la hipoxia al nacimiento son factores de riesgo significativos asociados para el desarrollo de HIV debido a que la hipercapnia secundaria aumenta el flujo sanguíneo cerebral y la acidosis perivascular. Fluctuaciones en la presión sanguínea secundaria a expansión o TCGR puede predisponer también a la HIV[32].

Como se mencionó en párrafos previos, si bien distintos estudios han demostrado una asociación entre la TCGR y la HIV, independientemente del nivel de Hb u otros factores, continúa siendo un interrogante si la TCGR es un factor que contribuye al desarrollo de la HIV o si es sólo un marcador de una enfermedad subyacente severa causante de la HIV[31].

Para minimizar algunos de los riesgos mencionados y en el marco de una mejor calidad y seguridad transfusional para este grupo de pacientes, diferentes guías y estudios recomiendan:

- Retrasar el clampeo del cordón umbilical por al menos 1 minuto para todo RN que no requiera resucitación, dado que de esta manera se aumenta el nivel basal de Hb al nacer y se disminuyen los requerimientos de TCGR, así como la incidencia de deficiencia de hierro a los 2-6 meses de vida.
- Reducir las pérdidas iatrogénicas, minimizando las extracciones para estudios de laboratorio y utilizando técnicas apropiadas (micrométodo) y monitoreos no invasivos.
- Ajustar las dosis transfusionales e implementar protocolos de exposición mínima, utilizando CGR reservados para el RN hasta la fecha de caducidad.
- Utilizar equipamiento adecuado para estos pacientes que requieren escaso volumen dado su peso, como bolsas pequeñas (50 mL) fraccionadas desde su producción o por conexión estéril; y

administración utilizando bombas de jeringa que permiten controlar el flujo de la transfusión sin riesgos de sobrecarga.
- Utilizar Eritropoyetina Recombinante, según el protocolo institucional, considerando la población asistida y experiencia de cada centro.
- Utilizar una política transfusional restrictiva, con criterios transfusionales estrictos basados en guías institucionales, que contemplen los beneficios pero también los riesgos de la TCGR en particular en el RN, así como la utilización de los parámetros hematológicos de referencia acordes a peso y edad gestacional en RN.

La TCGR continúa siendo una estrategia terapéutica de gran valor para el tratamiento de la anemia sintomática severa en el RN, especialmente pretérmino. Sin embargo existen numerosos riesgos algunos descriptos desde hace mucho tiempo y otros nuevos que se van sumando, que determinan la necesidad de aunar esfuerzos para minimizarlos. Diferentes estrategias para disminuir la pérdida sanguínea y la anemia subyacente, la exposición a distintos donantes y el número total de transfusiones especialmente en la primera semana de vida deben ser implementadas en las UCIN de las distintas instituciones. Guías transfusionales estrictas que recomienden una política transfusional restrictiva deben ser utilizadas por el equipo médico, y deben auditarse rutinariamente las prácticas realizadas para lograr una adecuada seguridad transfusional.

Transfusión de Concentrado de Plaquetas, Plasma Fresco Congelado y Crioprecipitados.

El sistema de coagulación en los niños es diferente de los adultos y esta diferencia debe ser considerada fisiológica y parte de la maduración normal del niño. El sistema hemostático tiene un desarrollo dinámico durante la infancia, iniciando su actividad a partir de las semana 10 de gestación, alcanzando al nacimiento concentraciones plasmáticas de los factores de coagulación vitamina K dependientes y los factores de contacto en un porcentaje marcadamente menor al rango de los niños mayores y los adultos. Consecuentemente la capacidad de generar trombina en un RN está disminuída en un 50%, sin embargo el equilibrio hemostático se mantiene porque también los factores anticoagulantes (antitrombina, cofactor II de la heparina, proteína C y S) sufren modificaciones en esta etapa de la vida, con concentraciones reducidas de aproximadamente un 60% respecto al valor del adulto.El fibrinógeno en el RN suele ser cuantitativamente normal o incluso más elevado que en el adulto, pero difiere en la cantidad de ácido siálico de su estructura, lo que lo hace funcionalmente deficiente y por lo tanto disminuye suactividad; por otro lado la actividad del sistema antifibrinolítico también suele estar disminuída en el RN, más aún en el RNPT[36].

Por su parte las plaquetas se encuentran en la sangre fetal desde la 5° semana de gestación, alcanzando su número normal (150-400.10³/uL) desde la semana 18. Al nacimiento existe una hiporreactividad plaquetaria a diversos agonistas, lo que se balancea con el aumento de actividad del factor von Willebrand. Además se ha descripto un aumento de la fragilidad capilar[37].

Todo lo anterior determina un sistema hemostático bien balanceado pero frágil y susceptible a las diversas condiciones clínicas que puede afrontar un RN internado en la UCIN.

Los neonatos que reciben la profilaxis con vitamina K raramente presentan sangrado o trombosis espontánea, pero en condiciones de estrés, como puede ser una internación en una UCIN, son susceptibles a ambas. Como factores de riesgo de sangrado se suman, además de múltiples mecanismos relacionados con la condición clínica del paciente, la destrucción acelerada y el menor tiempo de vida media de las plaquetas.

La trombocitopenia es común en el RNPT, siendo los neonatos de menor edad gestacional y menor peso los más susceptibles. Asimismo este grupo es el que presenta la incidencia más elevada de sangrado. En consecuencia los RNPT suelen recibir transfusiones de concentrados plaquetarios (TCP) a umbrales más elevados que los utilizados en niños mayores[38]. Al igual que se vio en las TCGR, existen diversas guías sobre la TCP en diferentes instituciones y países, generalmente basadas en la experiencia clínica y la opinión de expertos. Como resultado de la evidencia científica limitada, la práctica transfusional ha evolucionado hacia umbrales de plaquetas más bajos utilizados para las transfusiones profilácticas de plaquetas en varias UCIN, estableciendo un recuento entre 20 y 50000/uL como umbral crítico según la situación clínica. El ensayo prospectivo, randomizado, recientemente publicado en NEJM denominado PlaNeT2 mostró sorpresivamente un

aumento significativo en la tasa de mortalidad o sangrado mayor dentro de los 28 días en el grupo transfundido con umbral más alto (50000/mL) respecto al transfundido con umbral más bajo (25000/mL). Además en los objetivos secundarios se observó un aumento de la incidencia de DBP también en el primer grupo (umbral alto), probablemente relacionado a la presencia de plaquetas de adulto (con mayor reactividad que las del RN), que determinarían un disbalance en la hemostasia primaria del neonato inclinado hacia un estado protrombótico que promueve la presencia de microtrombosis[39].

La observación de que el sangrado mayor no es más frecuente con umbrales más bajos es consistente con los diferentes estudios observacionales previos, sugiriendo que existen otros factores distintos al recuento plaquetario que determinan una mayor incidencia de sangrado en los RN con trombocitopenia. La sepsis, por su parte, es la condición clínica que más frecuentemente predispone a la trombocitopenia en el RNPT.

Teniendo en cuenta la gran cantidad de variables que pueden aumentar el riesgo de sangrado en el RN, las indicaciones sugeridas para la transfusión terapéutica de plaquetas en RN se muestran en la tabla 3 [4].

Se puede concluir que no hay dudas acerca de los efectos deletéreos de la TCP en RNPT; la evidencia científica actual sugiere fuertemente que menos es más cuando se refiere al manejo de la trombocitopenia neonatal y la terapia transfusional.

Como se mencionó previamente los RN presentan diferencias en las concentraciones de los factores procoagulantes y anticoagulantes, estableciendo un equilibrio hemostático propio del neonato. En el niño enfermo y pretérmino, el sangrado es causado frecuentemente debido a coagulación intravascular diseminada (CID) secundaria a asfixia perinatal, sepsis o enfermedad hepática[40]. Más raramente la púrpura fulminans neonatal (por deficiencia de proteína S / C) o la púrpura trombótica trombocitopénica neonatal son condiciones en las que la transfusión de PFC cumple un papel fundamental y debe ser administrado sin demoras[41].

Las recomendaciones sobre el uso de PFC en distintos países coinciden en que la transfusión de este componente sanguíneo debe efectuarse en los siguientes casos:

- Pacientes con deficiencia de vitamina K y sangrado
- Pacientes severamente enfermos con CID y sangrado
- Pacientes sometidos a transfusión masiva
- Pacientes con déficit congénito de algún factor de la coagulación, en ausencia del producto farmacéutico que brinde el aporte.

Es importante considerar en los pacientes RN, la utilización de métodos de fraccionamiento en alícuotas de una unidad de plasma para minimizar la exposición a los donantes y optimizar el uso del componente acorde a la dosis pequeña propia de este grupo de pacientes.

El crioprecipitado es un componente obtenido a partir del PFC, rico en factor VIII, factor von Willebrand, fibrinógeno, factor XIII y fibronectina. Su principal uso es como fuente de fibrinógeno en las alteraciones cuantitativas (I <0.8-1g/L) y cualitativas, en presencia de sangrado.

Los programas de "Patient Blood Management" (PBM) refieren a la utilización de prácticas basadas en la evidencia científica, con el fin de optimizar la terapia transfusional y mejorar la calidad de atención del paciente. Su aplicación en la población pediátrica y especialmente neonatal data de los últimos años.

La decisión de transfundir un RN debe ser considerada cuidadosamente, basándose en guías y consensos basados en la evidencia científica disponible; tomando en cuenta los beneficios y los riesgos potenciales a corto y largo plazo. Los pilares del PBM aplicados a los neonatos son: evitar la transfusión si es posible, anticipar el desarrollo de anemia causada por diferentes causas en el neonato, previniendo su aparición y optimizar la hemostasia minimizando las pérdidas sanguíneas por alteraciones de la coagulación. Esto requiere

Tabla 3. Umbrales transfusionales de plaquetas en distintas situaciones clínicas

Paciente clínicamente estable	Recuento de PLQ <20000/uL
Paciente sometido a procedimiento invasivo	Recuento de PLQ 20-50000/uL
Paciente clínicamente inestable o TRF masiva o cirugía mayor o CID	Recuento de PLQ 50-100000/uL
Paciente con sangrado activo o neurocirugía o ECMO	Recuento de PLQ >100000/uL

de un equipo multidisciplinario de trabajo comprometido con el paciente, que conozca y adhiera a las guías y políticas transfusionales establecidas por la institución para lograr una mejor terapia transfusional en el recién nacido.
"Cuidar de un recién nacido es uno de los trabajos más importantes de la vida"

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

Bibliografía

1. Del Pozo Ana. Transfusión en Neonatología. Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá. Argentina. 2009; 28(2)
2. Alistair Philip. The evolution of Neonatology. Pediatric Research. USA. Vol.58 N°4, 2005
3. Lagos María Inés, Muñoz Marcela. Protocolo Transfusional Paciente Pediátrico y Neonatal 2015-2019. Htal Puerto Montt. Servicios de Salud. Chile, Junio 2015
4. Kuperman Silvina. La transfusión en neonatología. Aplicaciones y Práctica de la Medicina Transfusional. Tomo II. GCIAMT. Colombia, 2012; p.865-890
5. Cassandra Josephson and Naomi Luban. Pediatric and neonatal transfusion medicine: a roadmap for research. Transfus Med Rev. 2016 October ; 30(4): 157–158
6. Maier RF, Sonntag J, Walka MM, Liu G, Metze BC, Obladen M. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. J Pediatr 2000;136:220-4.
7. Fasano RM, Said M, Luban NL. Blood component therapy for the neonate. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 10th ed. Philadelphia. Elsevier Saunders, 2015:1344-61.
8. John M. Olsson. The newborn. Nelson textbook of pediatrics, 20th ed. International Edition. 2016. Elsevier, Ch. 9, p.62-65.
9. Waldemar A. Carlo. The high risk infant. Nelson textbook of pediatrics, 20th ed. International Edition. 2016. Elsevier, Ch. 97, p.818-830.
10. Strauss RG. Transfusion therapy in neonates. Am J Dis Child. 1991; 145: 904-911.
11. Rodríguez Weber MA. Transfusión de sangre y sus derivados en recién nacidos. Terapia Transfusional en Pediatría. Bravo Lindoro Amalia G, Ed. Prado. 2009, Cap. 4, p.121-144.
12. Gallagher Patrick. The neonatal erythrocyte and its disorders. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8° Ed. Elsevier Saunders. 2015. Ch. 2, p.52-75.
13. Ohls RK. The use of erythropoietin in neonates. Clin Perinatol 2000;27:681-696.
14. Madsen LP, Rasmussen MK. Impact of blood sampling in very preterm infants. Scand J Clin Lab Invest. 2000;60:125-132.
15. Kling P. The Changing Transfusion Practice of Neonatal and Pediatric Surgery. Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine. 2002;4(1):6-13.
16. Burak Bahar and Christopher A. Tormey (2018) Prevention of Transfusion-Associated Graft-Versus-Host Disease With Blood Product Irradiation: The Past, Present, and Future. Archives of Pathology & Laboratory Medicine: May 2018, Vol. 142, No. 5, pp. 662-667.
17. Do-Hyun Kim. Transfusion practice in neonates. Korean J Pediatr 2018;61(9):265-270.
18. https://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/10.2:-Neonataltransfusion. JPAC (UK)
19. Helen V. New, Jennifer Berryman, Paula H. B. Bolton Maggs et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. British Committee for Standards in Haematology. British Journal of Haematology, UK. 2016, 175, 784–828.
20. Howart C, Banerjee J, Aladangady N. Red Blood Cell Transfusion in Preterm Infants: Current Evidences and Controversies. London (UK). Neonatology 2018;114:7-16.
21. Banerjee J, Asamoah FK et al. Haemoglobin level at birth is associated with short term outcomes and mortality in preterm infants.BMC Med 2015;13:16.
22. Widness, JA, Madan, A. Reduction in Red Blood Cell Transfusions Among Preterm Infants: Results of a Randomized Trial With an In-Line Blood Gas and Chemistry Monitor Pediatrics. 2005 May ; 115(5): 1299–1306.
23. Kasat K, Hendricks-Muñoz KD, Mally PV. Neonatal red blood cell Transfusions: searching for better guidelines. Blood Transfus 2011;9:86-94
24. Saroha V, Josephson C el al. Epidemiology of Necrotizing Enterocolitis. Clin. Perinatol. 2019, 46;101-117.
25. Kirpalani H, Whyte RK et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. J Pediatr 2006;149(3):301-307.
26. Bell EF, Strauss RG et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusions in preterm infants. Pediatrics 2005;115(6):1685-1691.
27. Chen HL, Tseng HI et al. Effect of blood transfusions on the outcome of very low body weight preterm infants under two different transfusion criteria. Pediatr Neonatal 2009;50(3):110-116.
28. Kirpalani H, Bell EF et al. Transfusion of Prematures (TOP) trial: does a liberal red blood cell transfusion strategy improve neurologically intact survival of extremely low birth weight infants as compared to a restrictive strategy? NICHD Neonatal Research Network; 2016.
29. https://www.nichd.nih.gov/sites/default/files/about/Documents/TOP_Protocol.pdf.
30. Investigators ETTNO. The effects of transfusion thresholds on neurocognitive outcome of extremely low birth weight infants (ETTNO) study: background, aims and study protocol. Neonatology 2012; 101(4):301-305.
31. Whyte R, Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration thresold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants.Cochrane Database Syst Rev 2011;11.
32. Iskander IF, Salama KM et al. Neonatal RBC transfusions: Do benefits outweigh risks? Transfusion and Apheresis Science. 2018;57:431-436.
33. Christensen RD, Baer VI et al. Association among very low birth weight neonates between red blood cell transfusions in the week after birth and severe intraventricular hemorrhage. Transfusion. 2014;54:104-108.

34. Capasso L, Vento G et al. Oxidative Stress and Bronchopulmonary Dysplasia: Evidences From Microbiomics, Metabolomics, and Proteomics. Front. Pediatr. 2019; 7:30. doi: 10.3389/fped.2019.00030

35. Patel R, Knezevic A et al. Association of red blood cell transfusion, anemia and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. JAMA. 2016;315(9):889-897.

36. Reynolds JD, Ahearn JS et al. S nitroso hemoglobin deficiency: a mechanism for loss of physiological activity in banked blood. Proc Natl Acad Sci. 2007;104:17058-62.

37. Dasí Carpio MA, Argiles Aparicio B y col. Anticoagulación en Pediatría..¿Qué hay de nuevo? Trombosis y Hemostasia. 2013.

38. Reverdiau Moalic P, Delahouse B et al. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy fetus. Blood. 1996;88:900-906.

39. Sola Visner M. Platelet transfusions in neonates. Less is more. NEJM. 2019.380;3:287-288

40. Curley A, Stanworth SJ et al. Randomized trial of platelet transfusion thresholds in neonates. N Engl J Med 2019;380:242-51.

41. Roberts I. Prenatal and childhood transfusions. In: Murphy MF, Pamphilon DH. Practical Transfusion Medicine. 2nd ed. Malden Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd. 2005:97-118.

42. New HV, Berryman J et al. Guidelines on transfusions for fetuses, neonates and older children. British Journal of Hematology. 2016; 175:784-828.

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.

Uso de tromboelastometría en pacientes pediátricos

Thromboelastometry use in pediatric patients

Vitali, Mariana

Hospital de Niños R. Gutiérrez

marianavitali87@gmail.com

TEMAS DE HEMOTERAPIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 603-610
Octubre 2021

Palabras claves: tromboelastometría,
niños,
hemostasia.

Keywords: thromboelastometry,
children,
haemostasis.

Introduction

En el entorno de la práctica médica nos encontramos expuestos a distintos escenarios clínicos que nos llevan al desafío de la búsqueda de nuevas posibilidades diagnósticas y de tratamiento.

La coagulopatía es sin dudas uno de estos escenarios. La hemorragia con necesidad de transfusión de sangre es una manifestación clínica frecuente en pacientes críticamente enfermos que puede conducir a resultados indeseables.

El sistema de coagulación en el entorno de un paciente crítico ha sido evaluado tradicionalmente a través de las pruebas de coagulación convencionales, como el tiempo de protrombina (TP), el tiempo de trombina (TT) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT). Sin embargo, frente a trastornos hemostáticos complejos y multifactoriales, como los que se observan en hemorragias por traumatismos, enfermedades hepáticas, o sangrado postquirúrgico, las mismas no demuestran en su totalidad el equilibrio hemostático entre los factores activadores e inhibidores de la coagulación y no tienen en cuenta la interacción de dichos factores con las plaquetas, elementos de la sangre y el endotelio vascular, por lo que no reflejan la hemostasia in vivo[1].

En la última década las pruebas viscoelásticas, tromboelastografía (TEG) y tromboelastometría rotacional (ROTEM), se han convertido en una herramienta de diagnóstico y una alternativa de manejo de pacientes con enfermedad hemorrágica grave.

Históricamente la tromboelastografía fue descrita por Hartert en 1948 en Alemania. Fue utilizada por primera vez en cirugía cardíaca a fines de la década de 1950, extendiéndose su uso durante la década de 1980 cuando el interés por los algoritmos de transfusión comenzó a crecer, resultando útil en otras implicancias clínicas como trasplante hepático y trauma, anticipando la necesidad de transfusión[2].

En la década de 1990, el sistema ROTEM no sólo aceleró los resultados de la prueba, sino que permitió la identificación de diferentes trastornos de la coagulación, orientando la terapia hemostática según la necesidad de cada paciente a través del uso de algoritmos basados en *point of care* (POC)[3].

Ambas pruebas (TEG y ROTEM) miden las propiedades viscoelásticas de la sangre de una forma

dinámica y global, ya que analizan las interacciones entre los diferentes componentes de la sangre, integrando las fases de la coagulación y fibrinólisis, permitiendo una evaluación rápida, sólida y global del proceso de formación del coágulo y proporcionando información dirigida a la detección de diversas alteraciones del sistema hemostático. De esta manera permiten individualizar y optimizar el tratamiento de pacientes gravemente enfermos[3,4].

Metodología de las pruebas viscoelásticas

Tanto ROTEM como TEG evalúan la cinética y fuerza de formación y disolución del coágulo mediante representación gráfica[5].

El sistema TEG, consiste en una copa cilíndrica que contiene una muestra de sangre total de 340 µl que oscila 4° 45' cada 5 segundos y un alambre de torsión suspendido en la sangre. A medida que aumenta la resistencia viscoelástica del coágulo, ésta se transmite al cable de torsión y se detecta mediante un transductor electromagnético.

El dispositivo ROTEM, utiliza una copa cilíndrica fija que contiene una muestra de sangre citratada de 340 µl y un eje vertical que oscila permanentemente (ángulo de 4.75° cada 6 segundos) mediante la aplicación de una fuerza constante impulsada por un motor. Para la medición, se coloca un pistón de plástico sobre el eje, el cual permanece sumergido en la sangre. Cuando se forma el coágulo, éste se adhiere a la superficie del pistón y de la copa conectándolos con firmeza variable obstruyendo el movimiento. A medida que aumenta la resistencia viscoelástica del coágulo, se va reduciendo la amplitud de la rotación del eje. La rotación se detecta ópticamente mediante una placa espejo en el extremo superior del eje y mediante un sensor sensible a la luz. (Figura 1)

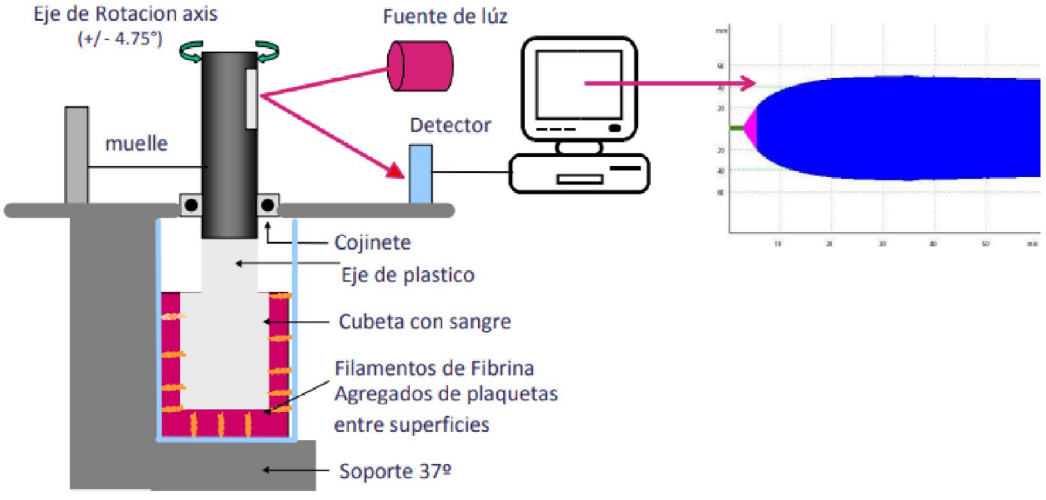
El dispositivo ROTEM estándar es capaz de analizar cuatro muestras simultáneamente, mientras que un dispositivo TEG es capaz de analizar dos muestras, siendo además muy sensible a las vibraciones. ROTEM y TEG proporcionan esencialmente la misma información sobre la cinética y la fuerza de la formación de coágulos. Debido a las diferencias en las características operativas, los resultados no son intercambiables. Además, las dos pruebas utilizan una nomenclatura diferente para describir los mismos parámetros.

Variables y canales para tromboelastometría

Los parámetros que mide la tromboelastometría rotacional son los siguientes:

- Tiempo de coagulación, *CLOTTING TIME*, (CT): es el tiempo transcurrido desde el comienzo de la prueba en la que se agrega el activador de la coagulación, hasta el momento en que se alcanza una amplitud de 2 mm. Representa la velocidad inicial de generación de trombina y polimerización del coágulo. Durante esta fase, se evalúan los factores de coagulación y presencia de anticoagulantes.
- Tiempo de formación del coágulo, *CLOT FORMATION TIME* (CFT): es el tiempo necesario para que la amplitud del coágulo aumente de 2 mm a 20 mm. Representa el período posterior al CT y describe la cinética de formación de trombina, polimerización de fibrina y estabilización del coágulo mediante la participación de plaquetas y fibrinógeno.
- Ángulo alfa: se determina trazando una línea tan-

Figura 1. Descripción gráfica de los componentes de tromboelastometría.



gente desde el punto de inicio del coágulo (CT) hasta la pendiente de la curva en desarrollo, representa el estado de coagulabilidad del paciente. Cuanto más agudo es, más hipocoagulable, cuanto más obtuso, mayor es la tendencia a la hipercoagulabilidad. Es un parámetro relacionado al CFT.

- Máxima firmeza del coágulo, *MAXIMUM CLOT FIRMNESS* (MCF): período posterior a CFT, es la medida de la firmeza del coágulo y representa la calidad del mismo. Muestra la máxima amplitud (fuerza) del coágulo antes que inicie el proceso de fibrinólisis. Implica la interacción entre plaquetas, fibrinógeno, capacidad de polimerización de la fibrina y factor XIII. Una MCF baja implica un riesgo potencial de sangrado.
- A5 / A10: hace también referencia a la firmeza del coágulo. Es la amplitud entre los puntos de tiempo de 5 y 10 minutos. Los factores influyentes son los mismos que para la MCF y han demostrado ser buenos predictores de la misma, permitiendo tomar decisiones terapéuticas precozmente.
- Lisis máxima (ML): éste es un parámetro dinámico que puede cambiar minuto a minuto por lo que el valor debe ser observado junto con el tiempo transcurrido en la corrida. En donantes de sangre sanos la ML es menor al 15%. Se suele considerar una presencia clara de hiperfibrinólisis cuando es mayor al 15%, pero este valor crítico puede cambiar en algunos escenarios clínicos.

La aplicabilidad de las variables descritas se realiza con las cinco pruebas disponibles para análisis en tiempo real de ROTEM: INTEM, EXTEM, FIBTEM, HEPTEM, APTEM.

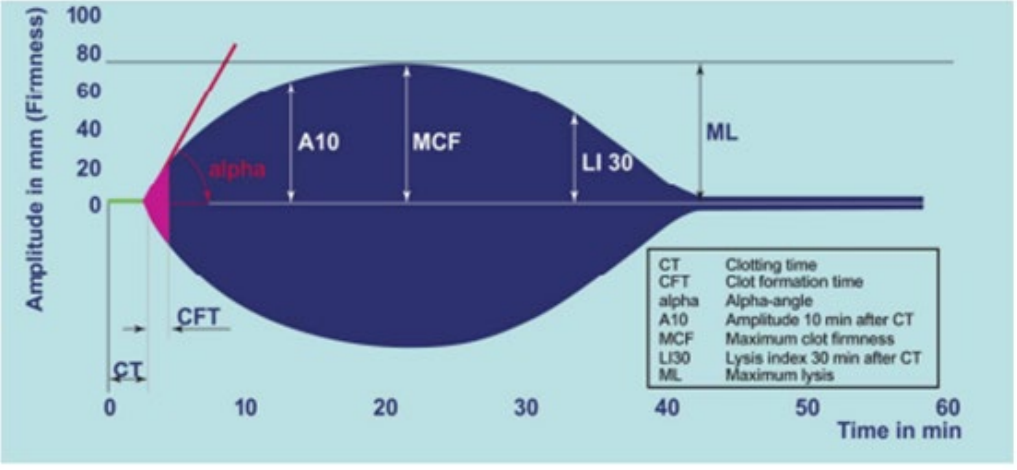
Importancia y limitaciones de la tromboelastometría

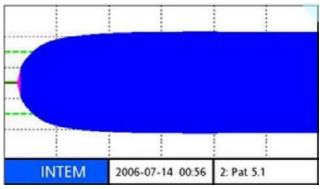
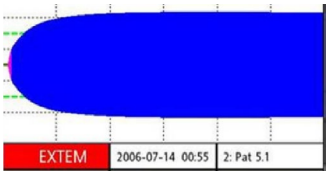
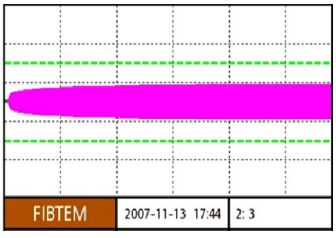
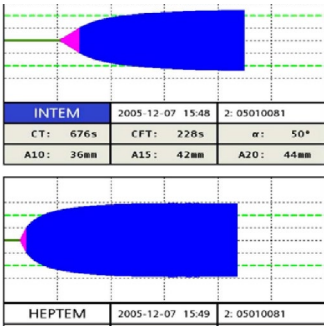
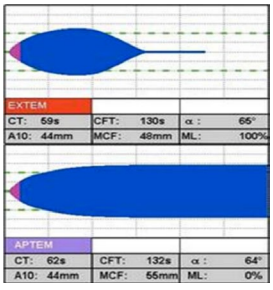
La ventaja del uso de la tromboelastometría es obtener información global sobre la cinética y la estructura del coágulo, así como del sistema fibrinolítico; permitiendo la detección precoz de distintos trastornos de la coagulación, lo que posibilita una terapia dirigida a objetivos con agentes hemostáticos específicos, de acuerdo con las necesidades individuales en distintos escenarios clínicos.

Las estrategias utilizadas en recién nacidos y niños se extrapolan principalmente de la experiencia adulta, la principal diferencia se evidencia en un inicio y propagación más rápidos de la formación del coágulo, especialmente en menores de 3 meses[6,7]. Los valores de corte usados para guiar las decisiones clínicas se han determinado en estudios observacionales específicos mediante el análisis de curvas ROC *(Receiver Operating Chraracteristic)* y se han validado en ensayos específicos diseñados para evaluar si determinada intervención terapéutica consigue controlar la hemostasia, reducir los requisitos de transfusión y/o mejorar la evolución final del paciente[8].

En diversos escenarios clínicos la utilización de los test viscoelásticos permite el monitoreo del tratamiento hemostático. La hemorragia es el mayor contribuyente de morbimortalidad, por lo que es de suma importancia detectarla y tratarla a tiempo. Las pruebas viscoelásticas, al ser utilizadas como instrumentos POC, ofrecen la posibilidad de obtención de resultados de manera rápida, confiable y en tiempo real, a diferencia de las pruebas convencionales. Se debe tener en cuenta que, si bien tienen valor

Figura 2. Trazado de tromboelastometría. Parámetros medibles.



INTEM: inicia el proceso de coagulación activando la vía intrínseca, utilizando como activador el ácido elágico. Es sensible a la deficiencia de los factores intrínsecos de la coagulación, así como a drogas anticoagulantes, como es el caso de la heparina no fraccionada. No es sensible a deficiencias leves de factores.	
EXTEM: utiliza como reactivo factor tisular, activando por lo tanto la vía extrínseca. Es más sensible a la fibrinólisis. No es sensible a deficiencias leves de factores. El CT es menos sensible a la heparina (> 4 U/ml de heparina no fraccionada en la sangre).	
FIBTEM: activación similar a EXTEM. La adición de citocalasina D inhibe la función plaquetaria, lo que permite evaluar la activación aislada del fibrinógeno. El coágulo resultante depende únicamente de la formación y polimerización de fibrina.	
HEPTEM: activación similar a INTEM. La adición de heparinasa inhibe la heparina presente en la muestra. Cuando el HEPTEM corrige la alteración del CT, en relación al INTEM, se define como sangre heparinizada; de lo contrario, representa una deficiencia de factores de coagulación.	
APTEM: activación similar a EXTEM. Mediante la adición de ácido tranexámico al reactivo se inhibe la fibrinólisis. La corrección de la ML en relación con EXTEM, caracteriza la hiperfibrinólisis verdadera.	

predictivo positivo de sangrado muy bajo, presentan un valor predictivo negativo alto. Revisiones de la literatura sugieren que en pacientes cuya terapia transfusional fue guiada mediante el uso de algoritmos basados en pruebas viscoelásticas, las transfusiones de glóbulos rojos, plasma fresco congelado (PFC) y plaquetas disminuyeron en comparación con aquéllas guiadas a través de criterio clínico y/o pruebas de laboratorio convencionales. Esto tiene. a su vez, un impacto a favor de la superioridad de los test viscoelásticos en la relación costo-beneficio. No hay evidencia en cuanto a beneficios en la mortalidad y en los requerimientos de reintervención quirúrgica[9].

A pesar de su utilidad, estas pruebas presentan limitaciones. En primer lugar, no miden las propiedades viscoelásticas de la sangre en las condiciones de flujo que existen en el endotelio vascular y, por ende, no reflejan completamente lo que ocurre in vivo. No permiten detectar alteraciones de la hemostasia primaria, como la enfermedad de von Willebrand y las trombocitopatías. Por otro lado, la trombina generada en el ensayo sobrepasa la acción de los inhibidores de la agregación plaquetaria, por lo que

no logran detectar el efecto de los distintos antiagregantes. Por lo tanto, es posible que la disfunción o inhibición plaquetaria no sea evidente a través de ROTEM. Además, tienen baja sensibilidad al efecto de heparinas de bajo peso molecular y de los anticoagulantes orales[10].

Se ha demostrado que los resultados se ven afectados por la edad y el sexo del paciente, así como el lugar de recolección de sangre y el retraso en el procesamiento, lo que hace que sean pruebas difíciles de estandarizar. Son más caras que las pruebas de laboratorio de coagulación estándar y existe además cierta dificultad para garantizar los controles de calidad y el mantenimiento de estos dispositivos fuera del laboratorio[10].

Aplicación clínica

Cirugía cardiovascular

El sangrado después de una cirugía cardíaca es una situación crítica común y compleja de abordar, por lo que no resulta sorprendente que en este contexto se hayan estudiado algoritmos que incorporen los test viscoelásticos para el diagnóstico y tratamiento de la hemorragia[5].

La cirugía cardiovascular (CCV) puede resultar en una coagulopatía secundaria al uso del bypass cardiopulmonar (BCP), la cual se puede exacerbar con el uso de altas dosis de heparina, su reversión, la activación simultánea de la fibrinólisis, transfusiones de hemocomponentes y el estado inflamatorio[2]. La ventana de tiempo para realizar intervenciones hemostáticas es limitada, por lo tanto, el tiempo de respuesta breve de las pruebas realizadas en el POC y un tratamiento oportuno y rápido son fundamentales para el paciente[11].

La detección de un efecto residual de heparina o una sobredosis de protamina es fundamental antes de considerar otras intervenciones hemostáticas; un tiempo de coagulación activado (ACT) prolongado puede ser consecuencia de ambas situaciones. La relación CTINTEM / CTHEPTEM es un buen parámetro para su evaluación y presenta buena correlación con la actividad anti-Xa[12]. La sobredosis de protamina se asoció con un aumento significativo de sangrado, requerimiento de transfusión y la necesidad de una nueva reintervención quirúrgica[13]. Su administración adicional no resultó beneficiosa y la misma se revierte rápidamente.

El fibrinógeno es un factor fundamental en este escenario clínico, ya que se diluye y consume rápidamente durante y después de la CEC en particular en niños. Se ha demostrado que la sustitución de concentrado de fibrinógeno en cirugía cardíaca es muy eficaz para detener el sangrado en pacientes con hipofibrinogenemia y se ha asociado con una disminución de los requerimientos transfusionales. El análisis del FIBTEM tiene buena correlación con las concentraciones de fibrinógeno y se obtiene en menor tiempo[14].

La trombocitopenia y la disfunción plaquetaria son frecuentes después de la cirugía cardíaca con CEC y deben considerarse como un motivo de hemorragia intra y postoperatoria. Las pruebas viscoelásticas no son sensibles a los efectos de los fármacos antiagregantes. Algunos estudios han demostrado que la incorporación de las pruebas de función plaquetaria a los algoritmos de transfusión se asocia a una reducción de los requerimientos transfusionales en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca[15].

Probablemente debido al uso rutinario del ácido tranexámico al inicio de la CCV, es infrecuente la detección de hiperfibrinólisis, siendo por lo tanto menos relevante su manejo bajo las guías ROTEM. Se han publicado metanálisis y ensayos clínicos aleatorizados que evalúan la seguridad y eficacia del ácido tranexámico en la cirugía de *bypass* coronario, demostrando que su uso reduce el sangrado postoperatorio, la necesidad de transfusión, así como el riesgo de la exposición a las mismas. Por el contrario, no hay evidencia clara de que su uso aumente el riesgo de eventos trombóticos o asociación con mortalidad en estos pacientes[16].

Se ha demostrado que estas pruebas, si bien no son buenas predictoras de hemorragia tanto pre como postoperatoria, presentan un alto valor predictivo negativo. Sin embargo, un análisis de regresión multivariante informó que el tiempo de CEC prolongado, el FIBTEM-A10 <5mm, el EXTEM-A10 <30mm y la lisis máxima en EXTEM post CEC >20% son predictores independientes de la pérdida excesiva de sangre perioperatoria. Estos resultados sugieren que ROTEM intraoperatorio puede ser útil para predecir dicha hemorragia y proporcionar evidencia clínica para la guía de transfusión intraoperatoria[17].

La implementación de pruebas viscoelásticas se asoció con una reducción de los requerimientos transfusionales, menor uso de concentrados de glóbulos rojos y plasma fresco congelado, un cambio en la

decisión de transfusión de concentrado de fibrinógeno y plaquetas y una mejoría en el resultado de los pacientes. Sin embargo, no se encontraron cambios significativos en las tasas de reintervención y mortalidad[18]. Por lo tanto, el uso de algoritmos basados en el POC para el manejo del sangrado en cirugía cardiovascular parece reducir la transfusión general de glóbulos rojos y otros hemocomponentes en comparación con la terapia empírica o los algoritmos de transfusión basados en pruebas de coagulación de laboratorio estándar[19].

Trasplante hepático

El sangrado y la coagulopatía aún siguen siendo complicaciones críticas y frecuentes en el contexto del trasplante hepático. Esta situación se ve agravada por las transfusiones de hemocomponentes y hemoderivados (en particular plasma) ya que se asocian con mayor frecuencia a infecciones nosocomiales, intoxicación por citrato, lesión pulmonar aguda por transfusión (TRALI), sobrecarga circulatoria por transfusión (TACO) e hipertensión portal, aumentando la mortalidad. Las guías POC permiten implementar una estrategia de transfusión más restrictiva y oportuna, evitando transfundir ¨a ciegas¨, disminuyendo la morbilidad y mortalidad en pacientes con cirrosis y hemorragia digestiva alta y reduciendo los costos dependientes del uso de los hemocomponentes[20].

El tratamiento de la fibrinólisis y la detección de efectos endógenos similares a la heparina son objetivos importantes en el contexto del trasplante hepático[21]. Alrededor del 60-80% de los pacientes presentan fibrinólisis, con mayor frecuencia después de la reperfusión del injerto; sin embargo, la mayoría se autolimita sin necesidad de tratamiento adicional. Se ha evidenciado un aumento de la mortalidad en pacientes con fibrinólisis durante la fase de resección (fase preanhepática) y un aumento de trombosis en la vena porta y la arteria hepática después de la reperfusión[22]. Si bien existe fuerte evidencia de que el uso de antifibrinolíticos puede reducir las transfusiones de hemocomponentes y sus complicaciones, su administración debe considerarse cuidadosamente, en particular si se produce fibrinólisis después de la reperfusión del injerto. El FIBTEM es el ensayo más sensible para su detección, incluso resultó ser superior para predecir la hemorragia en comparación con la concentración plasmática de fibrinógeno, ya que no solo evalúa la cantidad de éste, sino también la polimerización de fibrina. Además, el análisis basado en el EXTEM, en el que se inhibe la fibrinólisis (APTEM), ayuda a confirmar la misma. Por su parte la heparinización endógena (HE) se asoció con un aumento de las necesidades de transfusión y de la mortalidad durante la fase anhepática, mientras que después de la reperfusión suele autolimitarse[21,23]. La relación CT INTEM / CT HEPTEM es más sensible que el KPTT para su detección[21].

La presencia de hipofibrinogenemia es un factor predictor de complicaciones y de aumento de la mortalidad. La implementación de la sustitución de fibrinógeno guiada por FIBTEM redujo significativamente en estos pacientes la necesidad de transfusiones[24].

La transfusión de plaquetas guiada por ROTEM durante el trasplante o en pacientes con cirrosis que tuvieron que someterse a procedimientos invasivos, logró reducirse en comparación con la decisión de transfusión a partir del recuento plaquetario inferior a $50 \times 10^9/L$[21]. Esto es de particular importancia, ya que la misma se asocia con una reducción de la supervivencia a un año.

ROTEM también se pueden utilizar para evaluar el riesgo de trombosis y evitar complicaciones tromboembólicas[21,24]. Los resultados obtenidos de INTEM y EXTEM A10 fueron mejores predictores de complicaciones tromboembólicas postoperatorias, en comparación con el TP, KPTT, RIN y el recuento de plaquetas preoperatorios. Por el contrario, FIBTEM no demostró ser un factor predictivo para dichos eventos[25].

Existen un número significativo de estudios comparativos que demuestran que las pruebas viscoelásticas son mejores predictores de hemorragia postoperatoria en comparación con las pruebas convencionales de laboratorio, por lo que la Sociedad Europea de Anestesiología recomienda su uso para el tratamiento de la coagulopatía en este entorno[24,26].

Trauma

La coagulopatía inducida por trauma (CIT) es un factor de riesgo independiente de mal pronóstico. De acuerdo con la recomendación de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, se define como una alteración de la coagulación causada por una lesión tisular postraumática y se manifiesta como una hipercoagulabilidad que conduce a

tromboembolismo o hipocoagulabilidad que produce hemorragia masiva[2].

Aproximadamente el 25 % de los pacientes presentan parámetros de coagulación alterados, y muchos requieren transfusión masiva. En éstos la mortalidad aumenta considerablemente en comparación con aquéllos que no presentan coagulopatía asociada. La incidencia de hipercoagulabilidad puede alcanzar el 85%, aumentando los episodios trombóticos y la mortalidad de 2 a 4 veces[2].

Está demostrado que el análisis ROTEM es útil en la identificación de la coagulopatía traumática, y algunos estudios aseguran que sus resultados han sido superiores en comparación con las pruebas convencionales para el diagnóstico y tratamiento oportuno de la misma[5].

La presencia de hiperfibrinólisis en estadíos tempranos del trauma se asocia con un aumento de mortalidad, siendo poco frecuente luego de un trauma severo. El análisis de ROTEM permite detectar esta alteración con un alto grado de especificidad, de manera rápida y precisa[27].

El ensayo CRASH-2 demostró que la administración de ácido tranexámico (AT) a todos los pacientes con trauma y hemorragia significativa dentro de las 3 horas posteriores a la lesión mejora la supervivencia por disminución del sangrado y, en contraste, su administración posterior se asoció con un mayor riesgo de mortalidad. En consecuencia, el AT debería iniciarse luego de las 3 horas posteriores a la lesión si hay evidencia clara de hiperfibrinólisis. Sin embargo, todavía existen posturas a favor de su administración empírica a todos los pacientes. FIBTEM es en particular el ensayo más sensible para la detección de fibrinólisis[28].

En el paciente con trauma grave, el fibrinógeno es el primer factor en disminuir durante el sangrado, alcanzando valores críticos, aumentando así el riesgo de transfusión masiva y mortalidad. En ROTEM este escenario se traduce en una reducción en la amplitud de la firmeza del coágulo, pudiendo ser detectada rápidamente. El ensayo FIBTEM demostró ser eficaz en su detección y comparable con la concentración de fibrinógeno por el método de Clauss[29].

Durante la etapa temprana del trauma el CT del EXTEM puede detectar anomalías secundarias a la alteración en la generación de trombina. Debido a que niveles de fibrinógeno bajos pueden también alterarlo, la interpretación del mismo debe realizarse de manera cautelosa con el fin de evitar eventos desfavorables relacionados con la administración de plasma fresco congelado o concentrado de complejo protrombínico[27].

Existe evidencia de que la transfusión de glóbulos rojos y plasma en proporción fija (PFF: GR =1:1) no es eficaz para tratar la coagulopatía y reducir la mortalidad. Un ensayo randomizado controlado (RETIC) demostró la eficacia de la administración guiada por ROTEM de concentrados de factores de coagulación (fibrinógeno, factor XIII y CCP de cuatro factores) frente a la transfusión de plasma para tratar la coagulopatía traumática y detener la hemorragia. Además, el número de transfusiones masivas, la falla multiorgánica y la tasa de trombosis venosa fue menor en este grupo de pacientes[30].

Conclusión

Actualmente, el uso de TEG / ROTEM en comparación con las pruebas de laboratorio estándar es esencialmente equivalente, con la ventaja de que los resultados de las pruebas viscoelásticas están disponibles en menor tiempo, posibilitando la toma de decisiones de una manera más rápida. Además, estas pruebas permiten incorporar la firmeza del coágulo y su estabilidad en el tiempo como dimensiones para decidir el mejor tratamiento.

La hemorragia masiva y las transfusiones de concentrado de plaquetas, glóbulos rojos y plasma fresco congelado se asocian con un aumento de la morbilidad y mortalidad. Las pruebas viscoelásticas pueden reducir la necesidad de transfusión de sangre y sus complicaciones, optimizar el tratamiento de pacientes gravemente enfermos y reducir los costos, ya que guían e individualizan el tratamiento.

Finalmente se debe tener en cuenta que, para lograr una implementación exitosa de este modelo, se requiere de formación técnica, incorporación de nuevos conocimientos, disponibilidad de recursos terapéuticos y fundamentalmente de la comunicación y colaboración interdisciplinarias.

Conflictos de interés: La autora declara haber recibido honorarios de parte de FELSAN en concepto de conferencias en las que ha participado

Bibliografía

1. Levi M, Schultz M, Van Der Poll T. Coagulation biomarkers in critically ill patients. Crit Care Clin. 2011;27(2):281-97.
2. Hans G, Besser M. The place of viscoelastic testing in clinical practice. British Journal of Haematology, 2016;173:37-48.
3. Lier H, Vorweg M, Hanke A, Görlinger K. Thromboelastometry guided therapy of severe bleeding. Essener Runde algorithm. Hamostaseologie. 2013;33(1):51-61.
4. Görlinger K, Fries D, Dirkmann D, y col. Reduction of Fresh Frozen Plasma Requirements by Perioperative Point-of-Care Coagulation Management with Early Calculated Goal-Directed Therapy. Transfus Med Hemother. 2012;39(2):104-13.
5. Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: Technology and Clinical Applications. Am J Hematol. 2014 Feb;89(2):228-32.
6. Oswald E, Stalzer B, Heitz E y col. Thromboelastometry (ROTEM) in children: age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. Br J Anaesth. 2010;105: 827-835.
7. Sokou R, Foudoulaki-Paparizos L, Lytras T y col. Reference ranges of thromboelastometry in healthy full-term and preterm neonates. Clin Chem Lab Med. 2017;55:1592-1597.
8. Nakayama Y, Nakajima Y, Tanaka KA y col. Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. Br J Anaesth. 2015 Jan;114(1):91-102.
9. Shen L, Tabaie S, Ivascu N. Viscoelastic testing inside and beyond the operating room. J Thorac Dis. 2017; 9 (Suppl 4): S299-S308.
10. Lang T, von Depka M. Possibilities and limitations of thromboelastometry/ thromboelastography. Hämostaseologie. 2006;26:S21-S29.
11. Klaus Görlinger, Antonio Pérez-Ferrer, Daniel Dirkmann y col. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. Korean J Anesthesiol. 2019 Aug;72(4):297-322.
12. Ichikawa J, Kodaka M, Nishiyama K y col. Reappearance of circulating heparin in whole blood heparin concentration-based management does not correlate with postoperative bleeding after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2014;28:1003-7.
13. Meesters MI, Veerhoek D, de Lange F y col. Effect of high or low protamine dosing on postoperative bleeding following heparin anticoagulation in cardiac surgery. Thromb Haemost. 2016;116:251-61.
14. Marco Ranucci, Paolo Bianchi, Mauro Cotza y col. Fibrinogen levels and postoperative chest drain blood loss in low-weight (<10kg) children undergoing cardiac surgery. Perfusion. 2019 Nov;34(8):629-636.
15. Ortmann E, Klein AA, Sharples LD y col. Point-of-care assessment of hypothermia and protamine-induced platelet dysfunction with multiple electrode aggregometry (Multiplate) in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Anesth Analg. 2013;116:533-40.
16. Dai Z, Chu H, Wang S, Liang Y. The effect of tranexamic acid to reduce blood loss and transfusion on off-pump coronary artery bypass surgery: A systematic review and cumulative meta-analysis. J Clin Anesth. 2018; 44: 23-31.
17. Eunhee K, Haeng SS, Won HK y col. Predictive Value of Intraoperative Thromboelastometry for The Risk of Perioperative Excessive Blood Loss in Infants and Children Undergoing Congenital Cardiac Surgery: A Retrospective Analysis. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2016 Oct;30(5):1172-8.
18. David Faraoni, Sirisha Emani, Erin Halpin, Rachel Bernier. Relationship Between Transfusion of Blood Products and the Incidence of Thrombotic Complications in Neonates and Infants Undergoing Cardiac Surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2017 Dec;31(6):1943-1948.
19. Weber CF, Gorlinger K, Meininger D y col. Point-of-Care Testing: A Prospective, Randomized Clinical Trial of Efficacy in Coagulopathic Cardiac Surgery Patients. Anesthesiology. 2012;117(3):531-547.
20. Nacoti M, Corbella D, Fazzi F y col. Coagulopathy and transfusion therapy in pediatric liver transplantation. World J Gastroenterol. 2016 February 14; 22(6): 2005-2023.
21. Görlinger K, Sakai T, Dirkmann D y col. Bleeding related to liver transplant. In: Management of Bleeding Patients. Springer Nature Switzerland AG. 2016: 263-280.
22. Shimauchi T, Yamaura K, Higashi M y col. Fibrinolysis in living donor liver transplantation recipients evaluated using thromboelastometry: impact on mortality. Transplant Proc. 2017;49:2117-21.
23. Yassen K, Refaat E, Helal S y col. Perioperative heparinase rotational thromboelastometry monitoring during and after adult living related liver transplantation. Eur J Anaesthesiol. 2018;35(e-Suppl 56):286.
24. Dötsch TM, Dirkmann D, Bezinover D y col. Assessment of standard laboratory tests and rotational thromboelastometry for the prediction of postoperative bleeding in liver transplantation. Br J Anaesth. 2017;119:402-10.
25. Hincker A, Feit J, Sladen RN, Wagener G. Rotational thromboelastometry predicts thromboembolic complications after major non-cardiac surgery. Crit Care. 2014;18:549.
26. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A y col. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. Eur J Anaesthesiol. 2017 Jun;34(6):332-395.
27. Inaba K, Rizoli S, Veigas PV y col. Viscoelastic Testing in Trauma Consensus Panel. Consensus conference on viscoelastic test-based transfusion guidelines for early trauma resuscitation: Report of the panel. J Trauma Acute Care Sur. 2015 Jun;78(6):1220-9.
28. Shakur H, Roberts I, Bautista R y col. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2010;376:23-32.
29. Schöchl H, Cotton B, Inaba K y col. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. Critical Care. 2011;15:R265.
30. Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M y col. Reversal of trauma-induced coagulopathy using firstline coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. Lancet Haematol. 2017;4:e258-71.

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.

Transfusión de granulocitos en pacientes neutropénicos

Granulocyte transfusion in neutropenic patients

Alba, Romina

Servicio de Medicina Transfusional,
Hospital de Pediatría SAMIC Prof. "Dr. Juan P. Garrahan"

ralba@garrahan.gov.ar; rominaalba88@hotmail.com

TEMAS DE HEMOTERAPIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 611-615
Octubre 2021

Palabras claves: neutropenia severa,
infección,
transfusión de granulocitos.

Keywords: severe neutropenia,
infection,
granulocyte transfusion.

Introducción

Los granulocitos o leucocitos polimorfonucleares son un componente esencial de la respuesta inmune innata y constituyen la primera línea de defensa contra la invasión de varios patógenos. Es por esto que un déficit o disfunción significativos de los mismos genera en el paciente un estado de vulnerabilidad a las infecciones. Cuanto más severa sea la neutropenia y cuanto más tiempo dure, mayor es el riesgo.

Los pacientes con neutropenia severa presentan mayor riesgo de sufrir infecciones bacterianas o micóticas concomitantes que aumentan su morbi-mortalidad, empeorando su evolución y su pronóstico. Las infecciones micóticas invasivas son una de las principales causas de muerte en este tipo de pacientes[5].

Desde los años 90´s el desarrollo de nuevos quimioterápicos, drogas inmunosupresoras, como asimismo los avances en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, trajeron aparejado un incremento en los casos de neutropenia severa, y si bien también hubo un desarrollo importante en las drogas antimicrobianas, las infecciones continúan siendo una de las causas más importantes de mortalidad en el paciente hematoncológico.

Simultáneamente se desarrollaron nuevas drogas estimulantes de colonias que, administradas a donantes, permitió la colecta de granulocitos por aféresis para obtener una dosis terapéutica apropiada[1,3].

La transfusión de granulocitos surgió como terapia de soporte para los pacientes con sepsis bacteriana o micótica asociada a neutropenia severa sin respuesta al tratamiento antimicrobiano adecuado, hasta la resolución del cuadro infeccioso o recuperación de su estado de supresión medular[4].

Un factor importante en este tratamiento es la logística de la colecta de los granulocitos, ya que no es un componente que se almacena regularmente, por lo que no está disponible como parte del stock.

Marco histórico

La transfusión de granulocitos tiene una larga historia de uso en la práctica como soporte y tratamiento de la infección en grupos de alto riesgo con neutropenia o disfunción de neutrófilos[9].

En los años 50´s se realizaron los primeros experimentos en perros a cargo de Brecher y col., en los cuales colectaron granulocitos y los transfundieron en perros leucopénicos, observando que los

granulocitos transfundidos migraban al foco de infección ejerciendo su efecto terapéutico[1]. En los años 60`s se realizaron las primeras transfusiones de granulocitos, los cuales se obtenían a partir de sangre entera por medio de una centrifugación simple.
En la década del 70' el avance tecnológico de separadores celulares para procedimientos de aféresis permitió optimizar la colecta de componentes sanguíneos específicos. Históricamente en las donaciones de granulocitos se obtenían productos pobres en celularidad. Esto se debe en parte porque el recuento de granulocitos circulantes es bajo en el adulto sano, siendo insuficiente para colectar una dosis terapéutica que debe ser 1 x E10. Es por eso que, actualmente, los donantes aptos reciben un factor estimulante con el fin de aumentar la liberación de los granulocitos desde la médula ósea a sangre periférica. Existen distintos esquemas de movilización de donantes, el más utilizado consta de administrar "factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF)" y dexametasona 12 hs previas a la extracción, acorde al pico de respuesta medular post-administración[1,2,7].

La donación

El proceso de recolección de granulocitos se realiza en los bancos de sangre y requiere de planificación y coordinación, ya que los mismos son viables por 24 hs post-colecta. Ante un paciente que requiere de esta terapéutica se convoca a los posibles donantes, siendo éstos habitualmente familiares o personas vinculadas al paciente. Se les explica la importancia del tratamiento, riesgos y beneficios, como así también los pasos para la donación, el uso de estimulantes y sus posibles efectos adversos, dando su autorización con la firma del consentimiento informado correspondiente.
El centro encargado de la colecta debe considerar asimismo, como factor fundamental, el número de donantes, su compromiso y disponibilidad para el proceso, dado que deben asistir en varias oportunidades al banco y, además, es posible que se requieran varias extracciones, dependiendo de la duración de la terapia.
La selección de los donantes se basa en un examen clínico que consta de: anamnesis, examen físico y estudios complementarios, para evaluar no sólo si cumple con los requisitos habituales para donar sangre, sino para evaluar si es apto para realizar donación mediante el método de aféresis, recibir factor estimulante de colonias, corticoides y agente sedimentante.
Durante **la anamnesis** se realiza la entrevista habitual de donación de sangre entera. Sumado a esto se enfatiza en la presencia o antecedentes de:

- enfermedades de retina, cataratas, glaucoma, DBT o HTA, ya que esta medicación podría ser perjudicial en estos donantes durante el régimen de estimulación (factor estimulante de colonias, corticoides).
- enfermedades cardiovasculares y renales debido al uso del agente sedimentante (hidroxietil-almidón-HESS).

En el **examen físico** el donante debe estar afebril, en buen estado general, normotenso y eucárdico. Debe poseer buen acceso vascular en ambos miembros superiores, condición imprescindible para el procedimiento de aféresis.
En cuanto a los **estudios complementarios** se realiza un hemograma con identificación de hemoglobina S, coagulograma, ionograma, calcio, fósforo, magnesio, hepatograma, función renal, perfil lipídico, dosaje de subunidad β en mujeres en edad fértil. Cada 3 procedimientos concretados el donante deberá someterse además a un dosaje de proteínas totales y albúmina.
Se realizan estudio de infecciones transmisibles por transfusión para HIV, HTLV, HCV, HBV, sífilis, enfermedad de Chagas, brucelosis y CMV (dependiendo del centro), tanto por métodos convencionales como por técnicas de biología molecular.
Dentro de los estudios inmunohematológicos se realiza grupo y factor, detección de anticuerpos irregulares y prueba de compatibilidad con el receptor.
Un donante se considera apto para iniciar movilización y colecta de granulocitos cuando tiene el consentimiento informado firmado, se encuentra apto al examen clínico y presenta en los resultados de laboratorio hemoglobina igual o mayor a 12.5 g/dL, hematocrito igual o mayor a 38%, plaquetas mayores a 150.000/ml, leucocitos entre 4.000-10.500/ml, hemoglobina S negativa y serologías negativas.
Una vez estudiados los posibles donantes y tener como mínimo 4 donantes aptos se programan las donaciones. Los donantes aptos reciben factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) y dexametasona 12 hs previas a la extracción, acorde al pico de respuesta medular postadministración[1,2,7].
El G-CSF estimula la producción y liberación de los granulocitos, aumenta su actividad bactericida y

fungicida y aumenta su sobrevida.
Según lo explicado previamente, la frecuencia de donación dependerá de la cantidad de donantes disponibles, tolerancia del donante al procedimiento y de la duración del tratamiento en función de la evolución del paciente.
La donación se realiza por método de aféresis, utilizando un separador celular, que permite una colecta selectiva de granulocitos, obteniendo un producto final con una dosis dentro del rango terapéutico.
La mínima dosis recomendada por transfusión es de 1 x 10^{10} granulocitos/unidad[10,15,17]. Teniendo en cuenta que la terapia transfusional con granulocitos es cada 24 a 48 hs, y que el componente tiene un vencimiento a las 24 hs de extracción, sumado a las complicaciones en la convocatoria de donantes y su disponibilidad, cada componente obtenido podría fraccionarse a la mitad y transfundir la primer mitad inmediatamente posterior a la extracción y la segunda fracción al día siguiente, siempre y cuando el recuento de la colecta sea igual o mayor de 2 x 10^{10}, permitiendo así que cada fracción tenga la dosis correspondiente acorde a los estándares de calidad. De esta manera se pueden realizar dos actos transfusionales con el producto obtenido de un solo donante, optimizando la logística de convocatoria, minimizando las dosis a la medicación estimulante y sedimentante al donante y las exposiciones a antígenos eritrocitario y leucocitarios al paciente.

La transfusión

Se recomienda su administración lo más pronto posible desde su extracción (recomendado dentro de las 6 hs) con un máximo de 24 hs y su almacenamiento a una temperatura de entre 20-24°C sin agitación.
Los concentrados deben estar irradiados con una dosis de 25-30 Gy para prevenir enfermedad de injerto contra huésped transfusional. Bajo ninguna circunstancia el componente debe someterse a leucorreducción.
En aquellos pacientes receptores que presenten aloinmunización tipo HLA (pacientes con refractariedad plaquetaria demostrada, anticuerpos anti leucocitos positivos, repetidas reacciones febriles asociadas a transfusión o antecedentes de TRALI), el producto final deberá ser seleccionado en función de la compatibilidad cruzada con el suero del receptor.

Los criterios para indicación de transfusión de granulocitos son[1,2]:

1. neutropenia severa (< 500 neutrófilos/mm3).
2. posibilidad de recuperación de la neutropenia.
3. infección micótica o bacteriana documentada.
4. falta de respuesta a terapia antimicrobiana adecuada por 3 días en pacientes severamente comprometidos.
5. disponibilidad de donantes ABO y Rh compatibles (criterio relativo).

La transfusión de granulocitos está **contraindicada** en pacientes no neutropénicos, en pacientes neutropénicos sin proceso infeccioso y en pacientes neutropénicos con fiebre de origen desconocido[2].
Previo al procedimiento el paciente debe estar clínicamente compensado, con signos vitales estables y afebril. Debe recibir premedicación con difenhidramina, hidrocortisona y acetaminofeno.
La duración del tratamiento dependerá de la evolución del paciente, siendo criterios de suspensión del mismo la resolución del cuadro infeccioso o recuperación de la función medular. Existen algunos factores externos que pueden afectar la continuidad del tratamiento, como ser la falta de donantes y complicaciones tanto clínicas como de disponibilidad de los mismos. Los granulocitos infundidos actúan en el foco de la infección, por lo que se utiliza la evolución clínica del mismo como parámetro de seguimiento y no el recuento leucocitario en sangre periférica.

Efectos adversos a la transfusión

Los efectos adversos (EA), si bien suelen ser leves a moderados, se han reportado con mayor frecuencia que en la transfusión de otros componentes sanguíneos, motivo por el cual todos los pacientes, independientemente de sus antecedentes, deben recibir premedicación. Si bien la transfusión de granulocitos puede producir cualquier reacción transfusional como cualquier componente sanguíneo, las más frecuentes son fiebre y exantema alérgico/urticaria e hipotensión, y dentro de los más graves el distrés respiratorio e incluso TRALI (injuria pulmonar aguda relacionada a la transfusión). Asimismo, se ha documentado un mayor riesgo de efectos adversos, en especial complicaciones respiratorias, en la asociación de la transfusión de granulocitos junto con la infusión de anfotericina EV, por lo que se recomienda un intervalo no menor de 6 hs. entre una infusión y la otra.

Efectos adversos a la transfusión

Los efectos adversos (EA), si bien suelen ser leves a moderados, se han reportado con mayor frecuencia que en la transfusión de otros componentes sanguíneos, motivo por el cual todos los pacientes, independientemente de sus antecedentes, deben recibir premedicación. Si bien la transfusión de granulocitos puede producir cualquier reacción transfusional como cualquier componente sanguíneo, las más frecuentes son fiebre y exantema alérgico/urticaria e hipotensión, y dentro de los más graves el distrés respiratorio e incluso TRALI (injuria pulmonar aguda relacionada a la transfusión). Asimismo, se ha documentado un mayor riesgo de efectos adversos, en especial complicaciones respiratorias, en la asociación de la transfusión de granulocitos junto con la infusión de anfotericina EV, por lo que se recomienda un intervalo no menor de 6 hs. entre una infusión y la otra.

Los EA más preocupantes en la transfusión de granulocitos son la transmisión de CMV, considerando que no se puede realizar leucorreducción, siendo éste el único procedimiento seguro que reduce significativamente su transmisión por vía transfusional. Si bien la infección por CMV puede ser silente en una persona inmunocompetente, puede ser una amenaza para la vida en un paciente con neutropenia severa. En un estudio Díaz y col. examinaron la respuesta clínica de la transfusión de granulocitos en chicos neutropénicos. Los autores citaron que no se testeó de rutina el CMV debido a la alta incidencia de seropositividad en su región. Basados en su población, los autores notaron solamente efectos adversos leves y ningún caso de seroconversión de pacientes CMV negativos[27].

Otro EA potencialmente fatal es la enfermedad injerto versus huésped postransfusional, sin embargo este riesgo es prácticamente nulo con la irradiación del componente.

Es importante mencionar que, dado que el componente tiene glóbulos rojos, existe el riesgo de reacción hemolítica postransfusional, por lo que se deben seleccionar donantes ABO y Rh compatibles, lo cual limita aún más la disponibilidad de donantes. Se recomienda que cada componente de granulocitos no tenga más de 5% o menos de 5 ml de masa eritrocitaria. Independientemente de esta política, el riesgo de reacción hemolítica existe, como así también el de la formación de aloanticuerpos, por lo que el paciente debe tener siempre la detección de anticuerpos irregulares actualizada al igual que el resto de las pruebas pre-transfusionales.

Conclusión

La infección asociada a neutropenia severa es una condición grave con un alto riesgo de mortalidad. Es por esto que es difícil determinar la respuesta clínica a la transfusión de granulocitos. Numerosos estudios clínicos se han desarrollado a lo largo de los años con el objetivo de esclarecer los puntos oscuros en relación a la transfusión de granulocitos, siendo los resultados dispares. En los últimos años se ha observado un auge de esta terapéutica, observándose resultados satisfactorios. Sin embargo, la pregunta de si los granulocitos mejoran o no la sobrevida de los pacientes cursando una infección en el contexto de una neutropenia severa es un interrogante sin resolver, ya que no existe aún un nivel de evidencia clínica elevado que permita determinar la efectividad clínica de este tratamiento. Se requiere una mayor experiencia y análisis para poder alcanzar niveles de evidencia más elevados.

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

Bibliografía

1. Armando Cortes Buelvas, y col. Aplicaciones y Práctica de la Medicina Transfusional, 2012, Primera edición, Tomo I, cap 16.
2. Masey E. Clinical Guidelines for the use of granulocyte transfusions. 2012.
3. Strauss Ronald. Role of granulocyte/neutrophil transfusions for haematology/oncology patients in the modern era. British Journal of Haematology. 2012, 158, 299-306.
4. Agata Drewniak, Taco W. Kuijpers. Granulocyte transfusion therapy: randomization after all? Haematologica. 2009, 94(12), 1644-1648.
5. Karen Quillen, Edward Wong y otros. Granulocyte transfusions in severe aplastic anemia: an eleven-year experience. Haematologica. 2009, 94(12), 1661-1668.
6. Jose A. Cancelas, Anand Padmanabhan, Tuan Le y otros. Spectra Optia granulocyte apheresis collections result in higher collection efficiency of viable, functional neutrophils in a randomized, crossover, multicenter trial. Transfusion. 2015,55:748-755.
7. R.G. Strauss, H.G. Klein y otros. Preparation of granulocyte concentrates by apheresis: collection modalities in the USA. Vox Sanguinis. 2011,100,426-433.
8. Asociacion Argentina de Hemoterapia e Inmunohematologia, Manual Técnico, Ed. 17, 2012.
9. Stanworth Simon. Granulocyte transfusions for treating infecctions in patients with neutropenia or neutrophil dysfunction. Cochrane Database of Systematic Review. 2014;4.
10. Guidance for Industry, An Acceptable circular of information for the use of human blood and blood components. U.S.A Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. August 2013 Updated April 2014.
11. Glasser L, Lane TA, McCullough J. Panel VII: Neutrophil concentrates
12. Functional considerations, storage and quality control. J Clin Apheresis. 1:179-184, 1983.
13. McCullough J, Weiblen BJ, Peterson PK: Effects of temperature on granulocyte preservation. Blood. 52:301-310,1978.
14. Principles of neutrophil (granulocyte) transfusión. Third edition, chapter 115, Ronald G. Strauss.
15. LilesWC, Rodger E, Dale DC: Combined administration of G-CSF and dexamethasone for the mobilization of granulocyte in normal donord: Optimization of dosing. Transfusion. 40:642, 2000
16. Strauss RG, Johnson AT. Cataracts and corticosteroids in granulocyte donors. Transfusion. 2011:51:904.
17. Semin Hematol 44:15-23 2007 Elseiver Inc. All right reserved. Granulocyte Transfusion: Current Status. Thomas H. Price.
18. NIH Transfusion 2010 Jun, 50(6): 1203-1209. Doi 1.1111. Gravity sedimentation of granulocytapheresis concentrates with hydroxyethyl starch efficiently removes red blood cells and retains neutrophils. Barbara J. Bryant, Yu Ying Yau, Phyllis J. Byrne, David F. Stroncek, and Susan Leitman, Department of transfusión Medicine, Bethesda, Maryland.
19. Int J Hematol (2010)91:201-208. Guidelines for safety management of granulocyte transfus Japan. Akimichi Ohsaka. Atsushi Kikuta. Et al
20. NIH. Vox Sang. 2011 May; 100 (4): 426-433. Preparation of granulocyte concentrates by apheresis: collection modalities in the USA. R.G. Strauss. Klein, et al
21. Transfusion and Apheresis Science. 47 (2012) 107-111. How do we collect granulocyte? Tulay , Yahya, et al.
22. Transfusión and Apheresis Science. 48 (2013) 321-322. Review. Granulocytes needed: How to collect? Hans Vrielink. Sanquin Blood Supply Foundation, Plesmanlaan 125, 1006 CX Amsterdam, The Netherlands.
23. Haematologica 2009; 94 (12). Granulocyte transfusions in severe aplastic anemia: an eleven year experience. Karen Quillen, Edward Wong et al.
24. Transfusion Medicine. Part XI. Chapter (115): 1676-1682. Ronald G. Strauss.
25. NIH. Vox Sang. 2011 May; 100 (4): 426-433. Preparation of granulocyte concentrates by apheresis: collection modalities in the USA. R.G. Strauss. Klein, et al.
26. Granulocyte Donor Information. MD Anderson Cancer Center Blood Bank.
27. Diaz R, Soundar E, Hartaman SK y col. Granulocyte transfusions for children with infections and neutropenia or granulocyte dysfunction. Pediatr Hematol Oncol. Aug 31(5):425-34.

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.



MYVITLA®
ixazomib cápsulas

MYVITLA® está indicado en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que recibieron al menos un tratamiento previo.

La SLP extendida con MYVITLA® + Rd *vs.* placebo + Rd (mSLP 20,6 *vs.* 14,7 HR=0,742, *P*=0,012; pacientes con citogenética de alto riesgo mSLP 21,4 *vs.* 9,7 HR=0,54) fue demostrada en un estudio clínico fase 3.[1-3]

MYVITLA® + Rd fue generalmente bien tolerado, con efectos adversos manejables.[1,2]

- La mayoría de los pacientes (76 %) continuaron con la dosis inicial de MYVITLA® sin reducción de la dosis[1,2]
- Los eventos adversos más frecuentes fueron trastornos gastrointestinales, erupción cutánea, trombocitopenia, edema periférico, neuropatía periférica y dolor de espalda. No se observaron señales de seguridad cardiovascular ni renal en el estudio[1,2]

Resultados del estudio pivotal fase 3 TOURMALINE MMI, un estudio clínico internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar la superioridad de MYVITLA®+len/dex sobre placebo+len/dex por vía oral una vez por semana en 722 pacientes adultos con mieloma múltiple recaído/refractario que recibieron de 1 a 3 tratamientos previos. Este fue el análisis estadístico final del criterio de valoración primario, la SLP.[1,2] Para obtener información adicional, consulte el Prospecto del producto.

ABREVIATURAS: HR = cociente de riesgo; IP = inhibidor de proteosoma; len/dex = lenalidomida/dexametasona; MM = mieloma múltiple; mSLP = mediana de la SLP; Rd = Revlimid (lenalidomida) + dexametasona; SLP = sobrevida libre de progresión.

REFERENCIAS: 1. N.P. Moreau P ym. N Engl J Med. 2016; 374: 1621–1634 (v0.2). **2.** Myvitla®. Resumen de las características del producto. Fecha de última revisión 22-12-2020 – Disposición N°:9205/20. **3.** Avet-Loiseau 2017, (v0.1).

Takeda
ONCOLOGÍA

MYVITLA®
ixazomib cápsulas

Takeda Argentina S.A.
Av. del Libertador 7208, Piso 14 • Ciudad de Buenos Aires, Argentina
Línea de atención al cliente: 0800-266-5287 • www.takedaargentina.com
C-APROM/AR/MVT/0199 Fecha de elaboración: Junio 2021

Información para prescribir disponible en el código QR

Aféresis terapéutica en pediatría para hematólogos

Therapeutic apheresis in pediatrics for hematologists

Marcarian, Gabriela C.

Servicio de Medicina Transfusional. Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan.

gabrielamarcarian@gmail.com; gmarcarian@garrahan.gov.ar

TEMAS DE HEMOTERAPIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 617-625
Octubre 2021

Palabras claves: aféresis terapéutica
niños
enfermedades hematológicas.

Keywords: therapeutic apheresis
children
hematologic deseases.

El objetivo de la siguiente presentación es familiarizar a los hematólogos pediatras con los procedimientos de aféresis terapéutica, sus bases y fundamentos y su aplicabilidad en la práctica clínica.
En Argentina, los servicios de Medicina Transfusional están a cargo de los procedimientos de aféresis terapéutica. Es una opción terapéutica que puede ser muy útil tanto para enfermedades hematológicas como no hematológicas.

Introducción

La palabra aféresis es un término derivado del griego "aphaeresis" y significa "quitar, separar una parte de un todo". Las técnicas de aféresis son procedimientos en los que, a partir del procesamiento de la sangre total de un individuo en un circuito extracorpóreo, se separan los distintos componentes, permitiendo la extracción selectiva de uno o más y la devolución de los productos no seleccionados[1].
Se puede utilizar con fines terapéuticos en pacientes o, en los bancos de sangre, en donantes para la obtención de productos sanguíneos para la transfusión como plaquetas o granulocitos. También se utiliza para la colecta de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica, tanto para trasplante autólogo como homólogo y para la obtención de células para terapias celulares como las células CAR-T. En este caso nos centraremos en los procedimientos terapéuticos en pacientes.
El desarrollo de la aféresis terapéutica comenzó a principios del siglo 20 y su aplicabilidad fue creciendo a medida que se fue desarrollando la tecnología.
Actualmente, existe una gran variedad de equipos de aféresis, cada uno con sus ventajas y desventajas[1]. En nuestro país, los equipos más difundidos para realizar procedimientos terapéuticos son MCS+ de Haemonetics (de flujo discontinuo) y Sectra Optia de Terumo BCT (de flujo continuo).
Las técnicas por centrifugación son las más difundidas y los procedimientos de flujo continuo los más recomendados para pediatría[2].

Indicaciones

La aféresis terapéutica puede consistir en "recambio" o "remoción selectiva" de un componente. Es un procedimiento aplicado a un amplio espectro de

enfermedades y síndromes, que abarcan diferentes especialidades tales como: hematología, oncología, nefrología, neurología y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y de órganos sólidos.

Existen guías específicas para la aplicación de la aféresis terapéutica basadas en la evidencia, desarrolladas por la Sociedad Americana de Aféresis (ASFA). Estas guías se actualizan cada 3 años, siendo la última edición en 2019. Incluye 84 enfermedades o condiciones para las cuales se aplica la aféresis terapéutica. A cada una se le otorga un grado de recomendación basado en la evidencia y una categoría de indicación (Tablas 1 y 2)[3].

Fisiología de la aféresis

Tal como se mencionó, los procedimientos de aféresis terapéutica pueden ser de remoción o recambio. Los procedimientos de aféresis están compuestos

Tabla 1. Categoría de indicación[3]

Categoría	Descripción
I	Desórdenes para los cuales la aféresis es aceptada como primera línea de tratamiento, ya sea como tratamiento primario independiente o junto con otros de tratamiento.
II	Desórdenes para los cuales la aféresis es aceptada como segunda línea de tratamiento, ya sea como tratamiento primario independiente o junto con otros de tratamiento.
III	Desórdenes para los cuales no se ha establecido el rol óptimo de la aféresis terapéutica. La decisión deberá ser individualizada.
IV	Desórdenes en los cuales la evidencia publicada ha demostrado o sugiere que la aféresis terapéutica es inefectiva o perjudicial. En caso de realizar el tratamiento se sugiere aprobación del comité revisor institucional.

Tabla 2. Grado de recomendación[3]

Recomendación	Descripción	Calidad metodológica de la evidencia	Implicancias
Grado 1A	Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta	ECA sin limitaciones importantes o la evidencia abrumadora de estudios observacionales	Recomendación fuerte, se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de los casos sin reservas
Grado 1B	Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada	ECA con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, indirectos o imprecisos) o evidencia excepcionalmente fuerte de estudios observacionales	Recomendación fuerte, se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de los casos sin reservas
Grado 1C	Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja o calidad muy baja	Estudios observacionales o series de casos	Recomendación fuerte pero que puede cambiar cuando hay disponible
Grado 2A	Recomendación débil, evidencia de calidad alta	ECA sin limitaciones importantes o evidencia contundente de estudios observacionales	Recomendación débil, la mejor acción puede diferir dependiendo de las circunstancias o los pacientes o los valores sociales
Grado 2B	Recomendación débil, evidencia de calidad moderada	ECA con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, indirectos o imprecisas) o evidencia excepcionalmente fuerte de estudios observacionales	Recomendación débil, la mejor acción puede diferir dependiendo de las circunstancias o los pacientes o los valores sociales
Grado 2C	Recomendación débil evidencia de calidad baja o calidad muy baja	Estudios observacionales o series de casos	Recomendaciones muy débiles; otras alternativas pueden ser igualmente razonables

por tres pasos fundamentales, primero extracción de sangre entera con el agregado de anticoagulante, segundo separación y remoción del componente deseado y tercero reinfusión del resto de los componentes sanguíneos del paciente con o sin liquido de reposición[1,4].

Las técnicas principales utilizadas para realizar la separación de los componentes son la centrifugación (intermitente o continua) y la filtración transmembrana de alta permeabilidad.

En las técnicas de filtración transmembrana se utilizan membranas semipermeables con poros que permiten la filtración de sustancias con un alto peso molecular. Esto permite una rápida extracción de plasma no selectiva, aunque también se han desarrollado columnas para remoción especifica de sustancias patógenas, esta última tecnología no está disponible en nuestro país[1,4].

En las técnicas por centrifugación, la diferencia en la densidad relativa de los componentes determina la separación de éstos, los elementos más densos se desplazan fuera del eje de rotación de la fuerza centrífuga y los menos densos hacia el eje[1,4].

Hay algunos aspectos que debemos tener en cuenta para garantizar un procedimiento exitoso y prevenir y manejar los efectos secundarios, sabiendo que, siempre que se cuente con la tecnología, se pueden realizar los procedimientos de aféresis terapéutica en niños.

Accesos vasculares

Es fundamental disponer de un adecuado acceso venoso que permita un buen flujo sanguíneo para el procedimiento de aféresis[5]. Para los procedimientos de flujo continuo, que son los más frecuentes, se requiere un acceso de extracción y otro de devolución. La tendencia mundial es a utilizar accesos venosos periféricos, pero, esto puede ser muy complicado en pediatría. Cuando no se puede disponer de accesos periféricos se debe colocar un acceso venoso central, se debe tener en cuenta los riesgos asociados a los mismos, como infecciones, trombosis u otros. Estos riesgos deben ser tenidos en cuenta a la hora de decidir un procedimiento en niños[2].

Se pueden utilizar distintos tipos de accesos centrales como catéteres centrales doble lumen de corta permanencia o catéteres semi implantables tunelizados de larga permanencia. El sitio de colocación puede ser yugular, subclavio o femoral. Los factores a tener en cuenta para la elección del acceso adecuado son la urgencia con que se necesita comenzar el procedimiento, la frecuencia y duración del tratamiento, la comodidad del paciente y el cuidado[2]. La elección del tamaño del catéter se hace en relación al peso del paciente (Tabla 3).

Figura 1. Separación de los componentes de la sangre por centrifugación



La imagen es propiedad de Terumo BCT. Sistema de Áferesis Spectra Optia ©".

Tabla 3. Guía de tamaño del catéter en relación al peso del paciente[2]

Patient's weight (kg)	Dual lumen–central venous catheter
<10	7 Fr. MedComp[a]
10–20	8 Fr. MedComp or 8 Fr. Mahurkar[b]
20–50	9 Fr. MedComp or 10 Fr. Mahurkar
>50	9 Fr. or 11.5 Fr. MedComp, 10 Fr., 11.5 Fr. or 13.5 Fr. Mahurkar, adult PermCath[b] or adult Vas-Cath[c]

[a]MedComp, Inc., Harleysville, PA.
[b]Quinton Instrument Co., Seattle, WA.
[c]Vas-Cath, Inc., Mississauga, Ontario, Canada.

El especialista en aféresis terapéutica junto con el cirujano, serán los encargados de decidir cuál es el acceso vascular indicado. Es fundamental que los accesos vasculares centrales sean colocados por un cirujano con experiencia en pediatría

Anticoagulación

La anticoagulación (AC) es esencial durante el procedimiento de aféresis para prevenir la coagulación del circuito extracorpóreo[2,5]. El anticoagulante utilizado puede ser citrato y/o heparina. El citrato es de elección para la mayoría de los procedimientos por su perfil de seguridad y eficacia. Se une al calcio ionizado en el circuito extracorpóreo, inhibiendo la activación de factores de coagulación plasmática dependientes de calcio y la agregación plaquetaria. Además, proporciona las condiciones de almacenamiento de los componentes de la sangre y su acción es inmediata pero temporal, ya que se metaboliza rápidamente en el hígado, los riñones y los músculos (cardíaco, esquelético y liso). Se debe estar atento a las alteraciones metabólicas relacionadas al citrato siendo la hipocalcemia la más frecuente, pero también hipomagnesemia, alcalosis metabólica e hipokalemia. Los niños son más vulnerables a estas reacciones debido a su volemia más pequeña. Además, es más frecuente en pacientes con función hepática o renal alterada y en pacientes con hipoalbuminemia. Cuando se utilizan hemocomponentes como líquido de reposición durante los procedimientos, se debe tener en cuenta el citrato presente en ellos[6].
La AC con heparina como agente único es limitada a determinados procedimientos. Es un anticoagulante sistémico que previene la formación de trombina a partir de protrombina, tiene un metabolismo lento con una vida media de 4-6 horas. No es adecuado para colecta de componentes de la sangre y no es preservante. Puede causar trombocitopenia.
La combinación de citrato con heparina es una opción para minimizar los efectos adversos[6]. El nivel de AC debe ajustarse a las condiciones subyacentes del paciente, por ejemplo, trombocitopenia, insuficiencia hepática, renal, tratamiento anticoagulante[5].

Volumen extracorpóreo (VEC).

El factor más importante para que un procedimiento de aféresis sea seguro en niños es mantener un volumen intravascular constante[2]. Durante un procedimiento de aféresis hay una parte de la volemia del paciente que se encuentra en el circuito de aféresis (VEC), lo que significa una disminución del volumen intravascular del paciente y de la masa roja circulante. Como el VEC es constante, ya que depende del volumen del kit descartable del equipo, va a representar una fracción de la volemia mayor en niños que en adultos. Con una pérdida de la volemia mayor al 15% hay signos y síntomas de hipovolemia y con más del 30% signos de shock hipovolémico. Es importante conocer esta situación antes de iniciar el tratamiento. Por lo tanto, cuando el VEC representa más del 15% de la volemia del paciente se deben adoptar estrategias para prevenir la descompensación hemodinámica. El especialista en aféresis puede decidir realizar un segundo cebado del equipo con albúmina 5% o con glóbulos rojos para garantizar la isovolemia y un procedimiento seguro para nuestros pacientes[2].

Infancia

Es importante explicarle a los padres y a los pacientes en qué consiste el procedimiento en el momento de firmar el consentimiento informado. Explicarles

Tabla 4. Manifestaciones clínicas de hipocalcemia[6]

Manifestaciones clínicas hipocalcemia
Parestesias
Náuseas y vómitos
Cefalea
Dolor abdominal
Mareos
Palidez
Irritabilidad
Hipotensión
Arritmias

que no les dolerá, que podrán estar acompañados y podrán hacer actividades habituales como mirar la TV o juegos tranquilos durante el procedimiento. Los niños suelen tolerar muy bien los procedimientos, a pesar de que muchas veces son largos, si se los aborda de la manera correcta. Nunca debe ser un motivo para no hacer un procedimiento

Aféresis terapéutica

Los procedimientos de aféresis terapéutica son procedimientos invasivos, que deben realizarse por médicos especialistas. Los servicios de medicina transfusional deben tener manuales de Procedimiento Operativo Estándar (POE) donde se establezca cómo actuar y cómo se registrará todo lo realizado. Los separadores celulares deben contar con mantenimientos preventivos y correctivos. Es fundamental el trabajo interdisciplinario. Junto con el servicio solicitante se debe evaluar los riesgos y beneficios del procedimiento y su respuesta terapéutica. Se debe tener un plan de tratamiento y un objetivo terapéutico. Los procedimientos deben realizarse en áreas donde se pueda garantizar el soporte clínico del paciente y soporte de enfermería. Durante el procedimiento se debe colocar un monitor no invasivo para controlar los signos vitales de forma periódica.

Procederemos a explicar los procedimientos más comunes y su aplicación en las patologías hemato oncológicas.

Recambio plasmático terapéutico o plasmaféresis

El recambio plasmático terapéutico (RPT) es un procedimiento de aféresis mediante el cual se remueve el plasma del paciente y se reemplaza por un líquido de sustitución. El líquido de sustitución debe tener la misma osmolaridad que el plasma, puede ser albúmina al 4-5% o plasma de donantes. El objetivo de remover el plasma del paciente es remover sustancias patológicas que causan la enfermedad. Estas sustancias pueden ser anticuerpos patológicos, generalmente autoanticuerpos, complejos inmunes, crioglobulinas, toxinas o lípidos. Al remover estas sustancias se mejoraría o estabilizaría la enfermedad causada por las mismas. El tratamiento sólo será efectivo si la sustancia patológica causante de la enfermedad se encuentra en el plasma del paciente. Cuando la sustancia patológica a eliminar es un autoanticuerpo o complejos inmunes, generalmente se asocia inmunosupresión para limitar la síntesis de anticuerpos[7].

El recambio plasmático terapéutico permite la remoción de grandes volúmenes de plasma, por lo que también permite la infusión de grandes volúmenes de líquido de reposición, que podría sumar beneficios para el paciente, sin riesgo de recarga circulatoria[7].

En la tabla 5 se detallan las patologías hematológicas con indicación de RPT más frecuentes en pediatría, siendo la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) la indicación más frecuente[3].

La PTT es una entidad rara en la infancia. La fisiopatología de la enfermedad se basa en un déficit severo de la actividad de ADAMTS13 (actividad <10%), la proteasa de clivaje del factor von Willebrand (FVW). Esta deficiencia puede ser adquirida (asociada a autoanticuerpos anti-ADAMTS13) o congénito (resultante de mutaciones del gen ADAMTS13). La deficiencia de ADAMTS13 es responsable de la acumulación de multímeros de alto peso molecular de FVW y la formación de trombos plaquetarios en la microcirculación. En consecuencia, la anemia hemolítica microangiopática y la trombocitopenia por consumo se asocian con isquemia de órganos[3,8].

El tratamiento de primera línea es el RPT utilizando plasma de donante como liquido de reposición, ya que ha reducido la mortalidad de 90% hasta 10-20%. Es una emergencia, por lo que no debe demorarse el inicio de tratamiento. Se deben tomar todas las

Tabla 5 [3].

Enfermedad	Indicación	Categoría de indicación	Grado de recomendación
Purpura trombocitopénica trombótica		I	1A
Microangiopatía trombótica asociada a infección	SUH toxina Shiga+ severo SUH neumococo	III III	2C 2C
Microangiopatía mediada por complemento (SUH atípico)	Anticuerpos anti factor H Mutaciones en genes de factores de complemento	I III	2C 2C

muestras de sangre necesarias para el diagnóstico antes del inicio del tratamiento[3,10].

El esquema de tratamiento es RPT diaria utilizando plasma como liquido de reposición. Esto permite remover los autoanticuerpos y aportar ADAMTS 13. Se debe continuar el tratamiento diario hasta tener 2 días consecutivos recuento de plaquetas normal (>150.000). Algunos centros disminuyen la frecuencia gradualmente para prevenir exacerbaciones de la enfermedad. Pero esto no se ha demostrado que sea efectivo[8-12].

Las reacciones alérgicas y las reacciones al citrato son más frecuentes debido a los grandes volúmenes de plasma necesarios, dado que el plasma también tiene citrato como anticoagulante. Un estudio demostró que el plasma pobre en crioprecipitado como reemplazo puede estar asociado con exacerbaciones agudas más frecuentes (Stefanello, 2014). Además, se ha demostrado que el uso combinado de 50% de albúmina y 50% de plasma presentó una eficacia del tratamiento comparable con el reemplazo del 100% plasma. La albúmina se utiliza para la primera parte del procedimiento (hasta el 50%) y el plasma para la final para aportar ADAMTS 13[3].

Si se utiliza rituximab en el tratamiento de la PTT, dado que éste se une inmediatamente a los linfocitos CD20+, se sugiere un intervalo de 18-24 horas entre su infusión y RPT[3].

En la PTT congénita, que se caracteriza por una deficiencia constitutiva de la actividad de ADAMTS13 sin un inhibidor, la infusión simple de plasma (10-15 ml / kg), que contiene ADAMTS13, tiene buena respuesta[9].

Eritrocitaféresis

Los procedimientos de eritrocitaféresis tienen como objetivo remover o recambiar glóbulos rojos del paciente con reposición de glóbulos rojos de donantes sanos.

En la tabla 6 se detallan las principales indicaciones.

Los procedimientos de depleción tienen como objetivo eliminar glóbulos rojos o hierro, a través de la eliminación de glóbulos rojos. Se utiliza como liquido de reposición solución fisiológica o albúmina 5% para mantener la isovolemia. En los procedimientos de recambio, el objetivo es remover glóbulos rojos anormales y reemplazarlos por sanos[2].

En pediatría, la anemia de células falciformes (ACF) es la indicación más frecuente. La terapia transfusional de un paciente con ACF se puede realizar con distintos métodos como la transfusión simple, el recambio de hematíes manual o el recambio de hematíes automatizado o eritrocitaféresis. En estos pacientes, el recambio de hematíes tiene beneficios frente a la transfusión simple. Permite aumentar el hematocrito del paciente de forma rápida sin sobrecarga de volumen, permite disminuir la concentración de hemoglobina S (HbS) sin aumentar el hematocrito a valores que podrían aumentar la viscosidad de la sangre. Se reduce o previene la sobrecarga de hierro. Los procedimientos de eritrocitaféresis son más efectivos que el recambio manual. La mayor desventaja de los procedimientos de recambio eritrocitarios a largo plazo es que se utilizan más glóbulos rojos de donantes que en la transfusión simple. Los beneficios de demorar o prevenir el daño orgánico asociado a la sobrecarga de hierro son más importantes que el riesgo asociado

Tabla 6[3].

Depleción	**Indicación**	**Categoría de indicación**	**Grado de recomendación**
Policitemia vera		**I**	**IB**
Hemocromatosis hereditaria		**I**	**IB**
Eritrocitosis secundaria		**III**	**1C**
Recambio			
Anemia de células falciformes	ACV agudo	**I**	**1C**
	Síndrome torácico agudo	**II**	**1C**
	Otras complicaciones agudas	**III**	**2C**
	Profilaxis de ACV	**I**	**1A**
	Embarazo	**II**	**2B**
	Crisis veno oclusivas recurrentes	**II**	**2B**
	Manejo pre operatorio	**III**	**2A**
Malaria	severa	**III**	**2B**
Babesiosis	severa	**II**	**2C**

a la mayor exposición a glóbulos rojos de donantes (Tabla 7)[2].

El objetivo terapéutico de cada procedimiento de recambio de hematíes en pacientes con ACF es una proporción de Hb S menor a 30% y un hematocrito generalmente cercano a 30%, no debe ser mayor a 36 % para prevenir un aumento en la viscosidad de la sangre[2,7]. Para la prevención de accidente cerebrovascular en niños el objetivo es mantener Hb S menor a 30 %, por lo tanto el objetivo pos procedimiento inmediato óptimo debe ser 10%[6].

Los CGR de elección para la terapia transfusional deberán ser ABO Rh extendido y K compatibles[7]. Se priorizará la utilización de CGR jóvenes, pero deberá analizarse en cada caso según la disponibilidad. El trabajo en equipo del servicio de hematología, el servicio de medicina transfusional y el banco de sangre es fundamental para contar con todas las unidades necesarias para el procedimiento.

Estos son procedimientos a largo plazo, por lo que es muy importante tener en cuenta el acceso vascular que se tendrá disponible.

Leucoaféresis terapéutica

Es un procedimiento de citorreducción rápida indicado en pacientes con hiperleucocitosis para prevenir los riesgos de la leucostasis y el síndrome de lisis tumoral. Es más frecuente en la leucemia mieloide aguda (LMA) que en la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Se define como hiperleucocitosis el recuento de glóbulos blancos en sangre periférica mayor a 100.000/uL En la leucemia mieloide aguda (LMA) un recuento de glóbulos blancos mayor a 100.000/uL y en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) un recuento mayor a 400.000/uL pueden generar leucostasis. La subsecuente leucoagregación en la microvasculatura puede generar isquemia tisular, infarto y/o hemorragia y, finalmente, daño orgánico. El diagnóstico de leucostasis es clínico y se caracteriza por síntomas pulmonares como hipoxemia, hemorragia alveolar aguda e insuficiencia respiratoria, y síntomas neurológicos como cefalea, confusión, somnolencia, mareos, coma y hemorragias parenquimatosas. La hiperleucocitosis sintomática tiene una indicación grado II ya que está demostrado la reversión de síntomas luego de la citorreducción rápida (Tabla 8). Es importante remarcar que la leucorreducción es una medida temporaria para disminuir la masa de glóbulos bancos y así prevenir el daño orgánico por leucostasis. La quimioterapia es el tratamiento primario. Se presume que el momento más oportuno para la leucoaféresis es en el intervalo entre el diagnóstico y el inicio de la lisis de células leucémicas inducida por quimioterapia. No está determinado un recuento de glóbulos blancos estricto para indicar la leucoaféresis ni un objetivo de glóbulos blancos posterior, la clínica del paciente es lo más importante a tener en cuenta. Generalmente se procesan dos volemias y se remueve aproximadamente el 50 % de los glóbulos blancos circulantes. El paciente puede requerir más de un procedimiento con un intervalo de 12-24 hs entre procedimientos, ya que puede haber redistribución de blastos del extravascular al intravascular luego del procedimiento. Debemos recordar que en los pacientes con leucemia promielocitica M3, la leucoaféresis está contraindicada debido al aumento de riesgo de coagulación intravascular diseminada[2,3,7].

Tabla 7. Comparación tratamientos transfusionales[13]

Transfusión simple	Intercambio manual de GR	Eritrocitaféresis
Fácil de realizar	Procedimientos largos	Equipos especializados
Un acceso venoso	Personal capacitado	Personal capacitado
Aumento de la viscosidad sanguínea	Sobrecarga de hierro	Sobrecarga de hierro
Sobrecarga de hierro		No genera sobrecarga de hierro
		Sin aumento de la viscosidad
		Reducción más efectiva de Hb S
		Necesita más RBC

Tabla 8[3]

Patología	Indicación	Categoría de indicación	Grado de recomendación
Hiperleucocitosis	Sintomática Profilaxis	II III	2B 2C

Fotoféresis extracorpórea

La fotoféresis extracorpórea (FEC) es una terapia con un objetivo inmunomodulador basado en la recolección de células mononucleares (CMN) del paciente mediante un procedimiento de aféresis y expuestas a radiación ultravioleta-A (UVA), en presencia de 8-metoxaleno (8-MOP). Este medicamento se une de forma covalente a las cadenas del ADN y a otros componentes celulares cuando se expone a luz UVA, provocando la apoptosis celular. Estas CMN son posteriormente reinfundidas, induciendo una respuesta inmune del paciente hacia las células dañadas, lo que se traduce en un efecto inmunomodulador clínicamente beneficioso para los pacientes. El mecanismo inmunomodulador parece debido a que la apoptosis celular provocaría una fagocitosis de restos apoptóticos por las células presentadoras de antígeno como monocitos, facilitando su diferenciación a células dendríticas tolerogénicas con secreción de citoquinas antiinflamatorias que inducirían aumento de linfocitos T reguladores y supresión de linfocitos T citotóxicos[14].

Existen dos tipos de tecnología para realizar este procedimiento con los mismos resultados. Los sistemas *online* o integrados, en los que un equipo realiza todos los pasos sin la desconexión entre el equipo y el paciente, y los sistemas off line o no integrados, en los que se realiza la colecta de CMN con un equipo de aféresis, en un laboratorio se agrega el 8 MOP al producto y se realiza la exposición a UVA en otro equipo y luego se reinfunde al paciente.

Esta terapia es utilizada desde hace más de 30 años en el tratamiento de síndromes linfoproliferativos T cutáneos, su utilidad se ha generalizado a otras indicaciones, principalmente al tratamiento del rechazo de injerto en trasplantes de órganos sólidos, así como en la enfermedad injerto contra receptor (EICR) corticorresistente y corticodependiente en los pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TCPH)[14]. En pediatría, la indicación más frecuente es la EICR aguda y crónica. En la tabla 9 se muestran las indicaciones hemato oncológicas más frecuentes según las guías se la Sociedad Americana de Aféresis.

La FEC tiene la particularidad de que la mayoría de los estudios publicados son estudios retrospectivos, con criterios de tratamiento, monitorización y valoración de respuesta diferentes. No se dispone de evidencia de calidad, a pesar de existir mucha evidencia de su utilidad. En los últimos años los diferentes grupos de trabajo de los distintos países han desarrollado guías y consensos para las indicaciones de la FEC(14). Además, las diferentes guías tienen diferentes esquemas de tratamiento con respecto a la cantidad de procedimientos y la periodicidad. El rasgo común a todas las guías es que se inicia con un tratamiento intensivo y se van alargando los intervalos entre procedimientos. Un tratamiento completo puede durar años.

En el tratamiento de la EICR aguda y crónica la FEC es un tratamiento de segunda línea en pacientes resistentes o dependientes a corticoides. La FEC es un procedimiento bien tolerado en pediatría y permite, a lo largo del tratamiento, ir descendiendo los medicamentos inmunosupresores para la EICR con el consecuente beneficio al disminuir el riesgo infectológico de los pacientes[3].

Tabla 9[3].

Diagnóstico	Indicación	Categoría de indicación	Grado de recomendación
Linfoma cutáneo de linfocitos T CTCL	Eritrodermia	I	1B
	Sin eritrodermia	III	2C
Enfermedad injerto contra receptor	Aguda	II	1C
	Crónica	II	1B

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

Bibliografía

1. González Rodríguez VP, Parras Salinas IM, Moreno Chulilla JA. Instrumentos de aféresis. Manual práctico de aféresis. Sociedad Española de Hematología y Aféresis. Sociedad Española de Transfusión sanguínea y Terapia celular. Grupo Español de aAféresis. 2019. Cap 1. Ambos Marketing. Barcelona.
2. Kim HC. Therapeutic Pediatric Apheresis. J Clin Apher. 2000; 15:129-157.
3. Padmanabhan A, Connelly Smith L, Aquí N y col. Guidelines on the use of Thereapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth special Issue. J Clin Apher. 2019; 34:171-354.
4. Burgstaler EA, Sanchez AP. Apheresis Instrumentation. Principles of Apheresis Technology. Linz W, Chhibber V,Hofmann J y col. 2017. P31-51. Sixth edition. American Society For Apheresis. Vancouver.
5. González Rodríguez VP, Parras Salinas IM, Moreno Chulilla JA. Fisiologia de la Aféresis. Manual práctico de aféresis. Sociedad Española de Hematología y Aféresis. Sociedad Española de Transfusión sanguínea y Terapia celular. Grupo Español de Aféresis. 2019. Cap 2. Ambos Marketing. Barcelona.
6. Garcia A, Gallagher C, McLain E. Special considerations in pediatric apheresis. Principles of Apheresis Technology. Linz W, Chhibber V, Hofmann J y col. 2017. P211-235. Sixth edition. American Society For Apheresis. Vancouver.
7. Galvin Kar E, Neyrinck MM, Padmanabhan A. Thereapeutic Apheresis Procedures. Principles of Apheresis Technology. Linz W, Chhibber V,Hofmann J y col. 2017. P53-63. Sixth edition. American Society For Apheresis. Vancouver.
8. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Pediatric thrombotic thrombocytopenic purpura. Eur J Haematol. 2018; 101:425-434.
9. Bouw MC, Dors N, Van Ommen H y col. Review Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Childhood. Pediatr Blood Cancer. 2009; 53:537-542.
10. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S y col. Guidelines on the Diagnosis and Management of Thrombotic Thrombocytopenic purpura and other Thrombotic Microangiopathies. British Journal of Hematology. 2012;158: 323-335.
11. Long Zheng X, Vesely SK, CatalandSR y col. ISTH Guidelines for Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. J Thromb Haemost. 2020; 18:2496-2502.
12. Coppo P, Veyradier A. Current management and therapeutical perspectives in thrombotic thrombocytopeni cpurpura. Presse Med. 2012;41: e163-e176.
13. Biller E, Zhao Y, Berg M y col. Red blood cell exchange in patients with sickle cell disease— indications and management: a review and consensus report by the therapeutic apheresis subsection of the AABB. Transfusion. 2018;58;1965-1972.
14. Bento de Miguel L, Bueno Cabrera JL, Cid Vidal J y col. Fotoaféresis extracorpórea en el tratamiento de la enfermedad injerto contra receptor Guía de práctica clínica. Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular. Madrid.

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.

Dietas restrictivas, anemia megaloblástica en el lactante por déficit de B12 materna, anemia ferropénica en la adolescencia.

Nutritional anemias. Restricted diet, megaloblastic anemia in infants with vitamina B12- deficient mother, iron deficiency anemia in adolecents.

Borchichi, Sandra Rosana[1]; Listello, Viviana E[2]; Chain, Juan José[3]

[1] Hospital Provincial de Pediatría Fernando Barreyro. Posadas. Misiones
[2] Hospital de Niños de la Santísima Trinidad- Córdoba
[3] Hospital Del Niño Jesús de Tucumán.

sandraborchichi@hotmail.com
vlistello@hotmail.com
juanjosechain@hotmail.com

ANEMIAS NUTRICIONALES

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 626-630
Octubre 2021

DIETAS RESTRICTIVAS

Borchichi, Sandra Rosana

Palabras claves: déficit nutricional, veganismo, vegetarismo.

Keywords: nutritional deficiency, vegan diet, vegetarian diet.

Las dietas restrictivas se basan en la eliminación de la ingesta de algún grupo de alimentos o de un nutriente concreto, ya sean grasas, proteínas o carbohidratos. En sus guías incluyen unos listados de alimentos permitidos y alimentos prohibidos. Pueden añadir el consumo de productos sustitutivos de comidas de elevado costo económico.

Estas dietas pueden ser seguidas en el caso de niños y adolescentes como parte de una decisión familiar o personal, o en otros casos, secundarias a restricciones propias de las características familiares, en el aspecto cultural, así como en el socioeconómico.

Estos diferentes hábitos dietarios, si son desequilibrados, pueden llevar a diferentes déficit nutricionales, que pueden abarcar: déficit de B12, de hierro, de vitamina D, de calcio, magnesio, zinc y déficit proteico.

Estudios de situación nutricional en Argentina, en niños de 6 a 23 meses, muestran que un 46,7% tiene algún problema nutricional (por antropometría o bioquímica), datos obtenidos por le Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNYS 2005). La anemia es el principal problema, seguido por la obesidad[(1)].

El **vegetarianismo** puede ser definido por el hábito de no ingerir carnes en la alimentación. A su vez dentro del vegetarianismo, se incluyen tantas variantes como en las dietas omnívoras. Entre las variantes más comunes podemos citar:

- lacto-ovo-vegetarianos
- lacto-vegetarianos
- ovo-vegetarianos
- pesco-vegetarianos
- veganos
- crudiveganos
- macrobióticas[(2)]

Hoy la elección por el vegetarianismo crece a nivel mundial. En la Unión Europea, EEUU y Canadá, la cantidad de vegetarianos se estima entre el 1 y el 10% de la población, En datos del 2002 en Canadá el 4% de los adultos afirmaron ser vegetarianos y en EEUU cerca del 2% de los jóvenes de entre 6 y 17 años lo eran. Mientras que datos más recientes de USA, del año 2016 el 3.3% de los adultos eran vegetarianos y cerca del 46% de los vegetarianos eran veganos.

Diferentes asociaciones científicas (pediátricas y nutricionales) a nivel mundial sostienen que las dietas ovo-lacto-vegetarianas y las veganas, bien planificadas, promueven el normal crecimiento y desarrollo del niño y son aptas para cualquier momento del ciclo vital.

Los niños y adolescentes vegetarianos tienen menor riesgo que sus pares no vegetarianos para sobrepeso y obesidad. A su vez, los que poseen valores de IMC (índice de masa corporal) en rango normal es más probable que también estén dentro del rango normal en su adultez, lo que resulta en una reducción significativa de riesgo de enfermedad[3].

Los profesionales de la salud, debemos conocer cuáles son los **nutrientes críticos** que debemos suplementar a estas dietas, ya que cada vez son más numerosas las consultas.

1- Vitamina B12. Este nutriente es producido por microorganismos, por lo que sólo se encuentra naturalmente en alimentos de origen animal, mientras que los de origen vegetal sólo la poseen si fueron fortificados o contaminados con estiércol (abono) [4]. Por esta razón, vegetarianos y veganos son grupos de riesgo de deficiencia de esta vitamina[5]. Los niños ovo-lactovegetarianos pueden obtener B12 de lácteos y huevos, pero **sólo alcanzan a cubrir sus necesidades si los comen regularmente.**

2- Hierro. La deficiencia de hierro en la dieta es una de las carencias más frecuentes entre la población pediátrica omnívora. Sin embargo, distintos estudios realizados tanto en veganos como en ovolacto vegetarianos, coinciden en señalar que no se registra anemia en preescolares ni en escolares.

3- Proteínas. La calidad de las proteínas de los alimentos, índice de la proteína, depende de su contenido en aminoácidos indispensables, en comparación con la proteína ideal, sin embargo cuando se necesita conocer cómo se usa esa proteína en el organismo es necesario corregir la calidad proteica por la digestibilidad. Las dietas vegetarianas cuando se corrigen por digestibilidad obtienen un puntaje de 75 a 77%, por lo tanto los requerimientos de proteínas para veganos se estima en 10% a 15% veces más que la estimada por omnívoros

4- Zinc. El 50% de los aportes de zinc proviene de proteínas animales, por ejemplo, la leche humana contiene una adecuada cantidad de zinc para cubrir los requerimientos del lactante hasta los 7 meses de edad, después de ese tiempo podrían necesitarse fuentes adicionales. La Academia Americana de Pediatría no recomienda la suplementación, ya que no se han observado signos clínicos de deficiencia.

5- Calcio. En el caso de los vegetarianos que aceptan lácteos, éstos son de elección por la biodisponibilidad del calcio, en el caso de pacientes veganos, se debe recurrir a los productos enriquecidos en este mineral, como derivados de soja, cereales como la avena fortificada, jugos de frutas y bebidas de frutos secos y de soja, fortificados con Ca.

6- Vitamina D. El contenido de vitamina D en la leche de madre varía de acuerdo al contenido de vitamina D en la dieta de la madre y la exposición al sol de la misma. En la actualidad se recomienda que los lactantes sean suplementados desde el nacimiento y hasta los 12 meses con 400 IU por día, a partir de los 13 meses y en adelante con 600 UI. Además, se recomienda la exposición semanal de 30 minutos al sol, vestido sólo con pañal y sin protector solar, o 2 horas totales semanales, completamente vestido y con la cabeza descubierta.

7- Ácidos grasos. Los lactantes que consumen DHA (decosahexanoico) preformado por el pecho materno y / o por fórmulas suplementadas con DHA, presentan niveles altos de DHA en sangre circulante, en especial en cerebro y retina. El aporte temprano en la dieta de DHA se ha asociado con un mejor desarrollo cognitivo y motor a los 4 meses de edad pero no a los 24 meses y también con mejor agudeza visual entre otros beneficios.

Conclusiones

Como profesionales de la salud, debemos tener en cuenta los diferentes tipos de dietas por lo que consultan las familias, para poder orientarlas en las posibles deficiencias que pueden ocasionar, y así recomendar la mejor manera de suplementar las mismas.

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

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA EN EL LACTANTE POR DÉFICIT DE B12 MATERNA

Listello, Viviana E

Palabras claves: vitamina B12, deficiencia, lactantes.

Keywords: vitamina B12, deficiency, infants.

La vitamina B12 (cobalamina) es una vitamina hidrosoluble que se encuentra sólo en la carne y alimentos de origen animal. Sirve como coenzima para la metionina sintetasa (MS) y la metilmalonil CoA mutasa (MCM). La deficiencia de cobalamina, tanto nutricional como por errores innatos del metabolismo, inactiva la MS y MCM llevando a la acumulación de homocisteína (Hcy) y ácido metilmalónico respectivamente. Esta vitamina es un cofactor esencial para la síntesis de ADN y ARN, y su deficiencia se manifiesta en órganos con alto recambio celular, como en la médula ósea y en el SNC a través de a síntesis de mielina y reparación axonal. Los dosajes de B12 total, holotranscobalamina, homocisteína y MMA son los biomarcadores de suero utilizados para determinar el estado de B12[6]. Clínicamente, la deficiencia de vitamina B12 conduce a un deterioro neurológico y anemia megaloblástica y, si no se trata, a la muerte. La deficiencia subclínica de vitamina B12 (generalmente definida como una B12 sérica total de <200 pmol/L) se presenta de manera asintomática o con síntomas genéricos bastante sutiles que a menudo se atribuyen erróneamente a trastornos no relacionados. La deficiencia de vitamina B12 en los bebés es poco común, se puede observar en niños amamantados de madres vegetarianas estrictas. El status de cobalamina del recién nacido depende del status de cobalamina de la madre durante el embarazo, de la función placentaria, de la edad gestacional del bebé y del peso de nacimiento. Los niveles de cobalamina y holo-TC en la placenta, la sangre del cordón y el suero del recién nacido se correlacionan con los niveles maternos, pero son 2-3 veces mayores, lo que proporciona al recién nacido una reserva en hígado de aproximadamente 25 µg asumiendo que la cobalamina es suficiente para el primer año de vida.

Un amplio rango de los niveles de cobalamina han sido reportados en los neonatos durante el primer mes de vida, varían de 86 a 939 pmol/L (mediana de 264 pmol/L). En los lactantes amamantados, el nivel de cobalamina permanece estable durante 5-7 días, luego cae bruscamente, seguido de un lento descenso, alcanzando niveles nadir a los 6-7 meses. En la población vegetariana, se estima que la deficiencia de B12 afecta al 62 % de las embarazadas y al 25- 86 % de los niños. Las que ingieren huevos y lácteos tienen menos riesgos de deficiencia[7].

Los síntomas y signos de deficiencia de vitamina B12 aparecen entre las edades de 2 a 12 meses e incluyen vómitos, letargo, retraso del crecimiento, hipotonía y detención o regresión de las habilidades del desarrollo[8]. Los trastornos neuropsíquicos pueden ser la primera y única manifestación del déficit y pueden ser irreversibles si éste es prolongado. Se ha observado que hasta un 20 % de los niños sometidos a dietas vegetarianas estrictas en los primeros seis años de vida presentan afectación cognitiva. La manifestación hematológica más importante es a anemia macrocítica, (VCM: 100 fl), La neutropenia, trombocitopenia y pancitopenia pueden ser otra forma de manifestación hematológica. El índice reticulocitario está disminuido. El frotis de sangre periférica evidencia macrocitos y neutrófilos polisegmentados.

Las concentraciones urinarias de ácido metilmalónico y homocisteína están elevadas en la deficiencia de vitamina B12.

El tratamiento temprano en los bebés con deficiencia de vitamina B12 consiste en la administración inmediata de vitamina B12 al bebé y a la madre. Hay dos preparados farmacológicos: cianocobalamina y oxacobalamina. La vía de administración puede ser oral o parenteral, prefiriendo la vía oral en lactantes por déficit nutricional. Si hay compromiso neurológico es recomendable la vía parenteral. La dosis VO es de 1000 ugr/día por 2 a 7 días, seguidos de 100 ugr/semanal durante 1 mes o hasta recuperación de valores de laboratorio. La dosis parenteral (intramuscular) es de 30-50 ugr/día por dos a tres sema-

nas, después 100 ugr/dosis mensual hasta recuperación de los valores de laboratorio y de la clínica[7]. La madre recibirá 1000 ugr/dosis y seguirá recibiendo inyecciones mensuales para aumentar sus propias reservas. El bebé recibirá vitamina B12 en el futuro a través de los alimentos. La eficacia del tratamiento es similar por ambas vías[9].

Otras causas de la deficiencia de Vit B12 además de lactancia materna estricta y madre vegetariana son trastorno en la absorción (enteritis, intestino corto, sobrecrecimiento bacteriano en una duplicación intestinal o divertículo de Meckel, parasitación por Dyphilobotrium latum; déficit de factor intrínseco congénito o alteración de su receptor específico intestinal; falta de la proteína transportadora, transcobalamina II y trastornos del metabolismo intracelular de la cobalamina con deficiente producción de sus dos metabolitos activos: metilcobalamina y adenosilcobalamina[10].

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

Bibliografía

1. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. cesni.org.ar
2. Curso Latinoamericano de nutrición infantil. Vegetarismo, beneficios reales vs riesgos. Dra Patricia Jauregui Leyes
3. Sabaté J, Wien M. Vegetarian diets and childhood obesity prevention. Am J ClinNutr. 2010;91(5):1525S-1529S
4. López LB, Suárez MM. Fundamentos de Nutrición Normal. El Ateneo 2017.
5. Brito A. Folatos y vitamina B12 en la salud humana. Rev Med Chile. 2012; 140: 1464-1475.
6. Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, Behringer S, Grünert SC, Spiekerkoetter U, Jacobsen DW, Blom HJ. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. Front Mol Biosci. 2016 Jun 27;3:27.
7. Hematologia. Vol 19. 222-238. Numero extraordinario. Octubre 2015. "Macrocitosis: causas, diagnostico diferencial y tratamiento en pediatria y en el adulto. Nucifora, Basack
8. Aguirrea Juan A y col. Compromiso neurológico grave por déficit de vitamina B12 en lactantes hijos de madres veganas y vegetarianas. Arch Argent Pediatr. 2019;117.
9. Hasbaoui BE, Mebrouk N, Saghir S, Yajouri AE, Abilkassem R, Agadr A. Vitamin B12 deficiency: case report and review of literature. Pan Afr Med J. 2021 Mar 4;38:237.
10. Cobalamin deficiency causing megaloblastic anemia. Diaz Conradi A, Ruggeri, Rodriguez N, An Pediatr (Barc). 2007 Jan;66 (1):96-7

ANEMIA FERROPÉNICA EN LA ADOLESCENCIA

Chain, Juan José

Palabras claves: adolescencia,
déficit de hierro,
deterioro cognitivo y pondoestatural.

Keywords: adolescence,
iron deficiency,
cognitive and weigth loss.

La OMS define como adolescencia al "período de la vida en el cual el individuo adquiere la capacidad reproductiva, transita los patrones psicológicos de la niñez a la adultez y consolida la independencia socio-económica" y fija sus límites entre los 10 y 19 años. En esta etapa se producen grandes cambios corporales y funcionales como la menarca e intelectualmente aumentan sus habilidades cognitivas y sus fantasías; no controla sus impulsos y se plantea metas vocacionales irreales. Personalmente se preocupa mucho por sus cambios corporales con grandes incertidumbres por su apariencia física.

La anemia ferropénica en esta población es un problema de salud pública con una prevalencia significativa y más aún en mujeres con su período menstrual. Se entiende que en esta etapa ocurre el 30% de crecimiento pondoestatural definitivo y 30% de desarrollo intelecto-cognitivo; por lo que la calidad de nutrientes en esta etapa de la vida debe ser suficiente y abarcar las necesidades para dicho desarrollo y crecimiento.

Esta patología provoca una reducción de la concentración de hemoglobina sérica, comprometiendo el transporte de oxígeno a los tejidos corporales, provocando fatiga, disminución de la función cognitiva, retraso en el crecimiento peso-estacionario

y desarrollo motor, además de provocar daños al sistema inmunológico, y al rendimiento físico en todas las etapas de la vida[1]. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2011), más de 2 billones de personas tienen deficiencia de hierro, lo que representa casi el 25% de la población mundial. La anemia está presente en 800 millones de personas, y son niños 273 millones y su incidencia en países en vías de desarrollo es 2,5 veces mayor que en países desarrollados[1,2].

El estado nutricional de hierro de una persona depende de un balance determinado por la interacción entre los nutrientes de la dieta, la biodisponibilidad, las pérdidas y los requerimientos por crecimiento[3-5]. Hay períodos de la vida en que este balance es negativo, por lo que el organismo debe recurrir al hierro de depósito para sostener una eritropoyesis adecuada. En estos períodos, una dieta con insuficiente cantidad o baja biodisponibilidad de hierro agrava el riesgo de desarrollar anemia ferropénica, y un período crítico es la adolescencia, en donde los requerimientos por crecimiento son elevados y la dieta puede no aportar hierro suficiente. Esto es más acentuado en las mujeres a las que se suman las pérdidas menstruales. Como agravante, muchos adolescentes consumen dietas autoadministradas sin asesoría profesional por decisión o motivos socioculturales que suelen ser marcadamente deficientes en hierro y otros nutrientes.

Según el CENSO realizado en 2011, datos ofrecidos por INDEC y con valores proyectados a la actualidad (año 2021) por control de tasa de natalidad en las principales maternidades de la República Argentina, hay 7.129.343 adolescentes entre 10 y 19 años. Lamentablemente el 53% de ellos están bajo la línea de la pobreza según la misma fuente, lo que implica que 3.778.452 de niños/adolescentes lo más probable es que no reciban el aporte nutricional adecuado y con ello presenten deterioro en el desarrollo pondoestatural y cognitivo, en algunos casos ya irreversible[6], comprometiendo el futuro mediato de la inserción social ya sea del aspecto laboral o académico.

Varios estudios han investigado los mecanismos de los efectos de la deficiencia de hierro en la función cognitiva[7], mostraron que el hierro no hemo en el cerebro está disminuido en modelos animales de deficiencia nutricional de hierro y se ha reportado una disminución en los receptores de dopamina-2 (DA-2) en los ganglios basales y la corteza frontal con una disminución en la neurotransmisión de dopamina. Estos fenómenos pueden conducir a un daño irreversible de las neuronas dopaminérgicas. La liberación de dopamina se reduce y los opiáceos endógenos, que se sabe que afectan la memoria y el aprendizaje, aumentan debido a la disminución de los receptores dopaminérgicos y a ello se suma la disminución en la función de la memoria a corto plazo y la tolerancia al ejercicio[8,9].

Se entiende que el factor más fácilmente reversible en edades tempranas es prevenir la deficiencia de hierro con el aporte del mineral deficiente.

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

Bibliografía

1. WHO/UNICEF/ONU. Iron deficiency anemia assessment, prevention, and control. Geneva. World Health Organization. 2001.
2. ENNyS. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de resultados. Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. Buenos Aires, 2006.
3. Dallman PR, Siimes MA, Stekel A. Iron deficiency in infancy and childhood. Am J Clin Nutr. 1980;33:86-118.
4. Dallman PR. Progress in the prevention of iron deficiency in infants. Acta Paediatr Scand (suppl.). 1990;365:s28-s37.
5. Donato H, Rapetti C, Crisp R, Buys MC. Anemias carenciales. En: Donato H, Rapetti C (eds). Anemias en Pediatría. Buenos Aires: Fundasap; 2005.p.39-86.
6. INDEC. Estimaciones y proyecciones de población. Total del país. 2010-2040.
7. Youdim MBH, Shachar DB, Yehuda S. Putative biological mechanisms of the effect of iron deficiency on brain biochemistry and behavior. Am J Clin Nutr. 1989;50:607-617.
8. Voorhess ML, Stuart MJ, Stockman JA, et al. Iron deficinecy and increased primary norephinephrine excretion. J Pediatr. 1975;86:542.
9. Mackler B, Person R, Miller LR. Iron deficiency in the rat: Biochemical studies of brain metabolism. Pediatr Res. 1978;12: 217.

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

REGLAMENTO DE LA REVISTA HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 631-632
Octubre 2021

La revista *HEMATOLOGÍA* es el órgano oficial de difusión de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH). La versión impresa de Hematología se distribuye gratuitamente a los miembros de la Sociedad Argentina de Hematología, bibliotecas médicas y universitarias. La versión electrónica es de acceso abierto.

En ella se publican trabajos relacionados con la especialidad, siempre que se ajusten a los requerimientos científicos y técnicos establecidos por el Comité Editor.

La recepción de trabajos se realizara mediante el sistema OJS en la web oficial de la Revista Hematología: www.revistahematología.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 Anatomo-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 articulos originales deben ser inéditos. No deben haber sido enviados ni presentados simultaneamente 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 correos 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 los referencias. Sólo se incluirán las referencias que hayan sido consignadas en el artículo, ordenadas numéricamente en forma correlativa. Se hará figurar inicialmente la nómina de autores separados por comas, comenzando por el apellido, seguido por las iniciales de los nombres. Cuando el número de autores sea mayor de 6, se hará mención sólo a los primeros 3 seguidos de la sigla «y col.»; a continuación se consignará el título del trabajo seguido del nombre de la revista en forma abreviada, según lo establezca por el «Index Medicus»; año de publicación, punto y coma, número de Volumen dos puntos, página inicial, guión, página final.

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

Cuando se trate de libros se harán figurar el nombre del autor/es, título del capítulo, título del libro, editor/es, año de aparición, páginas separadas por guión, agregando el número de edición si no fuera la primera edición, editorial, y ciudad. Ejemplo: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia. Hematology:Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftirie 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 grafico de los artículos originales.
3) Los ateneos anatomo-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 grafico 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 grafico de los artículos originales.
8) La sección Comunicaciones breves deberán ser escritas con el formato grafico 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 grafico de los artículos originales.
10) La sección Historia de la Hematología deberán ser escritas con el formato grafico 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 grafico 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 grafico 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 grafico de los artículos originales.
13) En la sección Correo de lectores se publicarán opiniones sobre situaciones clínicas y experiencias que puedan relacionarse o no con los artículos publicados en la Revista, con sentido crítico, objetivo y/o educativo, aceptándose derecho a réplica en caso de opinar sobre algún trabajo publicado. La longitud no deberá superar las 1.000 palabras (hasta 4 citas bibliográficas).

Conflicto de Interés

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

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

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

Se reconocen diferentes categorías de conflicto que detallamos:

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

Cesión de derechos de autor

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

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

Modelos animales:

Si se aceptaran trabajos en modelos animales, los autores deberán enviar el certificado correspondiente de aprobación del proyecto emitido por la CICUAL (Comisión Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio).

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

HEMATOLOGY JOURNAL REGULATIONS

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 Numero Extraordinario
XXV Congreso Argentino
de Hematología: 633-634
Octubre 2021

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

The reception of articles will be done through the OJS system in the official website of the *REVISTA HEMATOLOGIA*: www.revistahematologia.com.ar. You can access the instructions and request assistance to the mails indicated. No article will be received outside the OJS system.

This journal publishes hematology-related works, provided they meet the scientific and technical requirements set by Editorial Board. The journal releases 3 ordinary issues per year plus one or two extraordinary supplements.

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

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

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

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

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

1) Original articles
2) My opinion
3) Anatomo-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 oexpressed 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.

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 anatomo-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

Animal models:

If articles in animal models are accepted, the authors must send the corresponding certificate of approval of the project issued by CICUAL (Institutional Commission for the Care and Use of Laboratory Animals).

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

espaciooncología
CONEXIÓN • INTEGRACIÓN

Takeda presenta un nuevo espacio con

- ACTIVIDADES EN VIVO
- CONTENIDOS ON DEMAND
- OPINIÓN DE EXPERTOS
- ACTUALIZACIONES CIENTÍFICAS

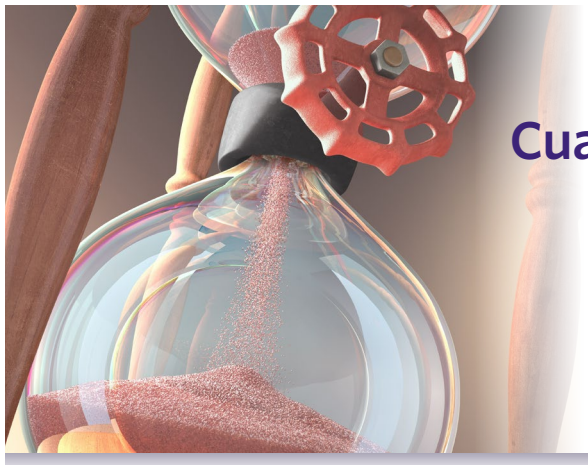


www.**EspacioOncologia**.com

Takeda

Takeda Argentina S.A.
Avenida del Libertador 7208
piso 14, CABA-Argentina.
Línea de atención al paciente: 0800-266-5287

Material exclusivo para el profesional de la salud.
Prohibida su distribución al público en general.
Código del Material: C-APROM/AR/INI/0074 -
Fecha de elaboración: Julio 2021



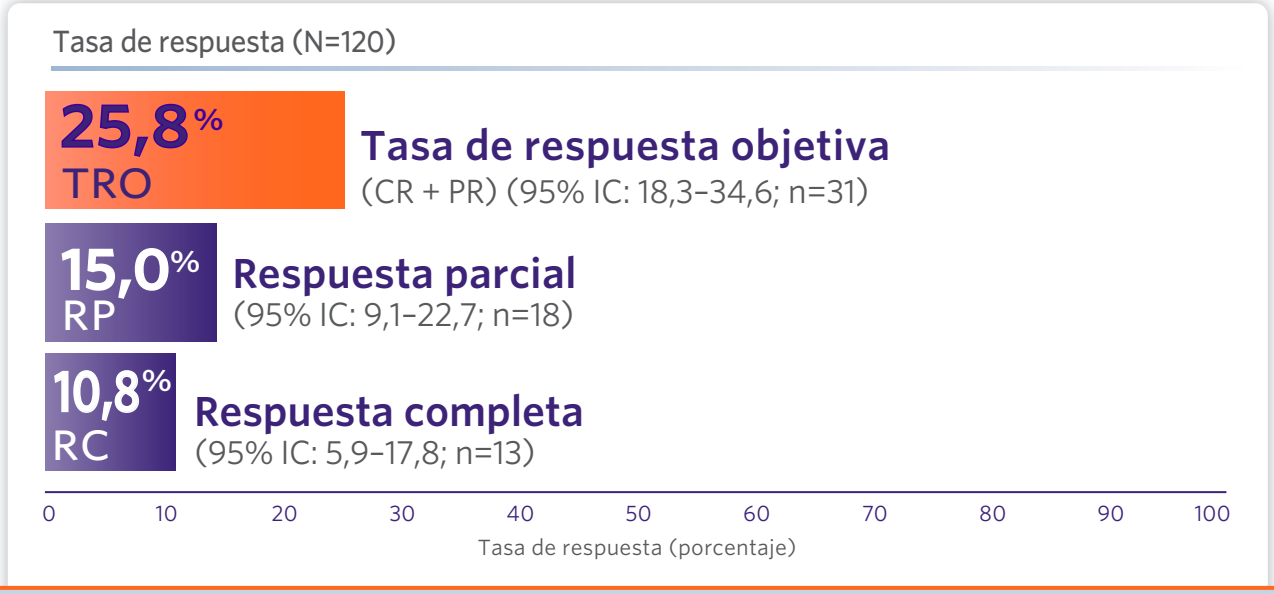
Cuando el tiempo cuenta,

Beleodaq®

(belinostat) para inyección

Nueva opción de tratamiento disponible para PTCL recaído o refractario

Primer inhibidor de histona desacetilasa en Argentina (HDAC) con demostrada Eficacia en estudio BELIEF



Considere el tratamiento con BELEODAQ® ante la primera recaída

Para mayor INFORMACIÓN IMPORTANTE RELATIVA A SEGURIDAD ver prospecto completo de producto.

Este medicamento se encuentra registrado bajo el régimen de "Condiciones Especiales" lo que implica que posee un Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad y por lo tanto el profesional tratante debe llevar un registro sistematizado del seguimiento de la eficacia y seguridad del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar cualquier sospecha de reacciones adversas.

FARMACOVIGILANCIA, RECLAMOS Y CONSULTAS MÉDICAS:
consultas.ar@pint-pharma.com - Línea Farmacovigilancia: (11) 5160-2777

BEL012 v2

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT). Certificado Nº 59.128
Titular del certificado: Pint Pharma International S.A., Suiza. Elaborado por: Cenexi-Laboratories Thissen S.A., Rue de la papyrée 2-6, Braine L´Alleud 1420, Bélgica. Alternativamente acondicionado en Anderson Brecon Inc. (DBA Packaging Coordinators Inc.), 1635 New Milford School Road, Rockford, IL 61109, Estados Unidos. Importado y distribuido por: Pint Pharma Argentina S.A. Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Verónica Padin – Farmacéutica M.N. 14.702

PINT PHARMA