



**GUÍAS DE DIAGNÓSTICO
Y TRATAMIENTO**



GUÍAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Edición 2021



Sociedad Argentina de Hematología



Sociedad Argentina de Hematología

COMISIÓN 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

PROFESORADO

Dra. María de los Ángeles Vicente Reparaz

VOCAL TITULAR

Dr. Miguel González

Dr. Juan José García

Dr. Daniel Sutovsky

VOCAL SUPLENTE

Dra. Virginia Canónico

Dr. Mariano Paoletti

Dr. David Verón

COORDINADORES GUÍAS EDICIÓN 2021:

Dra. Vera Milovic - vmilovic@hospitalaleman.com - Dra. Claudia Shanley - claudiashanley@gmail.com

CORRECCIÓN GRAMATICAL:

Dr. Gustavo Chiappe

PRODUCCIÓN:

Mariela Escalante

DISEÑO GRÁFICO:

Glicela Díaz

CONTENIDO

Eritropatías.....	9
• Anemias. Generalidades.....	12
• Anemia ferropénica.....	15
• Anemia de la inflamación.....	40
• Hemoglobinopatías.....	41
• Anemia megaloblástica.....	77
• Anemias hemolíticas.....	83
• Anemia y embarazo.....	107
• Anemias en período neonatal.....	111
• Anemia en la edad avanzada.....	119
• Hemocromatosis hereditaria.....	122
• Eritrocitosis no clonales.....	125
• Listado de pruebas de laboratorio.....	130
Gammapatías monoclonales.....	133
• Mieloma múltiple.....	135
• Síndrome de POEMS.....	159
• Amiloidosis.....	162
• Macroglobulinemia de Waldenström.....	171
Hemofilia.....	181
Hemostasia y trombosis.....	193
• Enfermedad de von Willebrand.....	195
• Microangiopatía trombótica (MAT) en adultos y niños.....	211
• Trombocitopenia inmune.....	225
• Trombofilias.....	245
• Trombofilia y embarazo.....	255
• Manejo de antiplaquetarios en la práctica diaria: sangrados digestivo y cerebral, procedimientos y cirugías.....	261
• Miocardiopatías y tratamiento anticoagulante.....	279
• Anticoagulación en prótesis valvulares cardíacas.....	285
• Manejo de la anticoagulación periablación y cardioversión eléctrica en fibrilación auricular.....	297
• Recomendaciones para el manejo de la terapéutica anticoagulante en el perioperatorio y procedimientos invasivos.....	303
• Agentes antitrombóticos en cardiopatías pediátricas congénitas y adquiridas.....	311
• Trombocitopenia inducida por heparina (HIT).....	319
• Trombosis venosa en sitios inusuales.....	335
Síndromes de fallo medular.....	345
• Fallo medular.....	347
• Aplasia medular adquirida.....	347
• Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).....	354
• Leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG).....	361
• Síndrome de fallo medular hereditario.....	368
• Anemia de Blackfan-Diamond.....	370
• Anemia de Fanconi.....	374
Leucemias agudas.....	381
• Leucemia linfoblástica aguda.....	383
• Linfoma linfoblástico.....	403

• Leucemia mieloide aguda.....	407
• Leucemia promielocítica aguda.....	423
• Situaciones especiales	435
Síndromes linfoproliferativos crónicos.....	445
• Leucemia linfática crónica	447
• Leucemia de células vellosas (LCV).....	463
• Leucemia prolinfocítica B	471
Leucemia mieloide crónica.....	475
Linfomas	495
• Linfoma difuso de células grandes B	497
• Linfoma folicular.....	515
• Linfoma folicular transformado	519
• Linfoma del manto	523
• Linfoma primario mediastinal	531
• Linfoma de Burkitt	537
• Linfoma gástrico.....	541
• Linfoma Marginal esplénico	547
• Linfoma primario de sistema nervioso central.....	551
• Linfoma de órbita y anexos oculares.....	557
• Linfoma y HIV	563
• Linfomas en inmunocomprometidos.....	573
• Linfoma no Hodgkin T periféricos	577
• Linfomas cutáneos T	587
• Linfomas cutáneos B.....	597
• Linfoma de Hodgkin clásico	603
• Anexo: esquemas de tratamiento.....	621
Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas	627
• Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas (NMPCC)	631
• Policitemia vera.....	636
• Trombocitemia esencial.....	643
• Mielofibrosis primaria	647
• Síndromes hipereosinofílicos	657
• Mastocitosis.....	661
Síndromes mielodisplásicos y síndromes de superposición	
mielodisplasia/neoplasia mieloproliferativa	667
• Síndrome mielodisplásico hipoplásico.....	669
• Síndromes de superposición mielodisplasia/neoplasia mieloproliferativa.....	689
• Anexo. Esquemas de tratamiento	700
Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	703
• Complicaciones clínicas del trasplante de células progenitoras a mediano y largo plazo ...	746
Coronavirus SARS-CoV-2 y enfermedad COVID-19	789
Recomendaciones en patologías hematológicas	791
• Mieloma múltiple	793
• Hemofilia.....	795
• Fallos medulares.....	796
• Leucemias agudas.....	798
• Síndromes mielodisplásicos	801
• Leucemia linfática crónica	803
• Linfomas.....	804

- Leucemia mieloide crónica 806
- Neoplasias mieloproliferativas 807
- Medicina transfusional 809
- Pacientes pediátricos y SARS-CoV-2 812
- Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)..... 814
- Vacunación COVID-19 en huéspedes inmunocomprometidos 818



Eritropatías

Coordinadoras:

Eandi Eberle, Silvia
seandieberle@yahoo.es

Tisi Baña, María Florencia
florencia.tisibana@hiba.org.ar

Autores:

Aixalá, Mónica
Aizpurua, Luciana
Avalos, Vanesa
Basack, Nora
Chiappe, Gustavo
Crisp, Renée
Deana, Alejandra
Depaula, Silvia
Donato, Hugo
Erramouspe, Beatriz
Feliu Torres, Aurora
Fink, Nilda
García, Eliana
Gualco, Luciana
Lazarowski, Alberto
Maydana, Lorena
Musso, Arturo
Merelli, Amalia
Nucifora, Elsa
Pepe, Carolina
Scheps, Karen
Varela, Viviana
Watman, Nora

Invitados:

María Cristina Rapetti, Viviana Bacciedoni, Alejandra Cedola, Marcelo Coirini
(*Anemia ferropénica en pediatría. Diagnóstico diferencial de anemias microcíticas hipocrómicas*)

Norma Piazza, Elizabeth Susana, De Grandis, Marcela Fabeiro, Julieta Hernández, María Luz Pita de Portela, Patricia Sosa, Virginia Desantadina
(*Anemia ferropénica en pediatría*)

Eulalia Lascar
(*Manejo del dolor en drepanocitosis*)

Ana María Pugliese
(*Terapia transfusional en drepanocitosis*)

Declaración de conflictos de interés:

Nora Watman declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Genzyme Takeda y Raffo por concepto de conferencias, actividades educativas, asesorías o consultorías en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

1. Anemias. Generalidades.....	12
1.1. Definición – Valores de referencia.....	12
1.2. Orientación diagnóstica	12
1.3. Criterios diagnósticos	14
2. Anemia ferropénica.....	15
2.1. Anemia ferropénica en pediatría.....	15
2.2. Anemias microcíticas hipocrómicas en pediatría: guía de diagnóstico diferencial	28
2.3. Anemia ferropénica en el adulto	35
3. Anemia de la inflamación.....	40
4. Hemoglobinopatías	41
4.1. Síndromes talasémicos leves	42
4.1.1 Beta talasemia menor.....	42
4.1.2. Alfa talasemia (silente y leve).....	43
4.1.3. Delta-beta talasemia.....	44
4.2. Diagnóstico molecular de talasemias.....	44
4.3. Conducta postdiagnóstico de síndromes talasémicos leves.....	46
4.4. Talasemia intermedia (TI).....	47
4.4.1. Fisiopatología	47
4.4.2. Clínica.....	47
4.4.3. Complicaciones de la TI	48
4.4.4. Recomendaciones para el manejo de la TI	51
4.5. Hemoglobinopatías estructurales.....	55
4.5.1. Drepanocitosis (síndromes por hemoglobina S).....	55
4.5.2. Hemoglobinas inestables.	75
5. Anemia megaloblástica	77
5.1. Diagnóstico	78
5.2. Determinación de la/s deficiencia/s causante/s de la anemia.....	79
5.3. Investigación de la/s causa/s de dicha/s deficiencia/s.....	79
5.4. Diagnóstico diferencial	80
5.5. Tratamiento	80
6. Anemias hemolíticas	83
6.1. Anemias hereditarias.....	84
6.1.1. Membranopatías	84
6.1.2. Enzimopatías.....	91
6.1.2.1. Deficiencia de G6PD	91
6.1.2.2. Deficiencia de PK	93
6.2. Anemia hemolítica autoinmune	96
6.2.1. Generalidades	96
6.2.2. AHAI en pediatría.....	99
6.2.3. AHAI en adultos	105
7. Anemia y embarazo.....	107
7.1. Embarazo normal.....	107
7.2. Embarazo y anemia.....	108
8. Anemias en período neonatal	111
8.1. Clasificación.....	111
8.2. Metodología de estudio.....	112
8.3. Anemias secundarias a hemorragia.....	113

8.3.1 Hemorragia oculta antes de nacer	113
8.3.2 Accidentes obstétricos y malformaciones de la placenta o del cordón.....	114
8.3.3 Hemorragia interna	114
8.3.4 Pérdida sanguínea iatrogénica	114
8.4. Anemias hemolíticas	114
8.4.1 Hereditarias.....	114
8.4.2 Adquiridas.....	114
8.5. Anemias por defecto de síntesis eritrocitaria	117
8.6. Anemia del prematuro.....	117
9. Anemia en la edad avanzada.....	119
10. Hemocromatosis hereditaria	122
11. Eritrocitosis no clonales	125
12. Listado de pruebas de laboratorio.....	130

Abreviaturas:

Ac	anticuerpos
ADE	amplitud de distribución del diámetro eritrocitario
AHAI	anemia hemolítica autoinmune
AHAI(c)	anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes
HAI(f)	anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos
CHCM	concentración hemoglobínica corpuscular media
ESH	esferocitosis hereditaria
FCM	fragilidad corpuscular media
FOE	fragilidad osmótica eritrocitaria
G6PD	glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
Hb	hemoglobina
HCM	hemoglobina corpuscular media
Hto	hematocrito
IgEV	inmunoglobulina endovenosa
LDH	láctico deshidrogenasa
PCD	prueba de Coombs directa
PK	piruvato kinasa
ROE	resistencia osmótica eritrocitaria
TI	talasemia intermedia
VCM	volumen corpuscular medio

1. Anemias. Generalidades

1.1. Definición – Valores de referencia

Se define anemia como “disminución de la concentración de hemoglobina por debajo del segundo desvío estándar respecto de la media para edad, sexo, hábitat y estado fisiológico” (tener en cuenta que, sobre la base de esta definición, se diagnosticarán como anémicos un 2,5% de individuos normales). En las Tablas 1 y 2 se muestran los valores normales a distintas edades. Para poblaciones que viven en la altura, se debe calcular que la concentración normal de hemoglobina aumenta en 1,52 g/dL por cada 1.000 m que se asciende s.n.m. (Sociedad Panamericana de la Salud, Reunión de Expertos, Lima, Perú, Noviembre 2011).

1.2. Orientación diagnóstica

El estudio de un paciente con anemia comienza con el interrogatorio, el examen físico y los exámenes de laboratorio básicos, a saber: hemograma completo, recuento de reticulocitos y de plaquetas, perfil de hierro (ferremia, transferrinemia, saturación de transferrina y ferritina sérica), eritrosedimentación, hepatograma, función renal, perfil tiroideo, LDH y haptoglobina sérica.

Tabla 1. Valores de referencia promedio de hemoglobina (g/dL) en los primeros 3 meses de vida de acuerdo a peso de nacimiento.

Edad	Peso de nacimiento			
	<1.000 g	1.001-1.500 g	1.501-2.000 g	>2.000 g
Nacimiento	16,5 (13,5)	16,5 (13,5)	16,5 (13,5)	16,5 (13,5)
24 horas	19,3 (15,4)	18,8 (14,6)	19,4 (15,6)	19,3 (14,9)
2 semanas	16,0 (13,6)	16,3 (11,3)	14,8 (11,8)	16,6 (13,4)
1 meses	10,0 (6,8)	10,9 (8,7)	11,5 (8,2)	13,9 (10,0)
2 meses	8,0 (7,1)	8,8 (7,1)	9,4 (8,0)	11,2 (9,4)
3 meses	8,9 (7,9)	9,8 (8,9)	10,2 (9,3)	11,5 (9,5)

Los valores entre paréntesis expresan el límite inferior de referencia normal (media – 2DS)

Tabla 2. Valores de referencia de acuerdo a la edad a nivel del mar.

Edad	Hemoglobina (g/dL)	Hematocrito (%)
6 a 23 meses	12,5 (11,0)	37 (33)
2 a 4 años	12,5 (11,0)	38 (34)
5 a 7 años	13,0 (11,5)	39 (35)
8 a 11 años	13,5 (12,0)	40 (36)
12 a 14 años		
Mujer	13,5 (12,0)	41 (36)
Varón	14,0 (12,5)	43 (37)
15 a 17 años		
Mujer	14,0 (12,0)	41 (36)
Varón	15,0 (13,0)	46 (38)
Adulto		
Mujer	14,0 (12,0)	42 (37)
Varón	16,0 (14,0)	47 (40)

Los valores entre paréntesis expresan el límite inferior de referencia normal (media - 2 DS)

Algoritmo inicial

De acuerdo a los índices hematimétricos, el recuento absoluto de reticulocitos y a la presencia de otras citopenias se sugiere el algoritmo orientativo mostrado en la **Figura 1**.

Los índices hematimétricos y el recuento absoluto de reticulocitos nos permiten realizar una clasificación morfológica de las anemias.

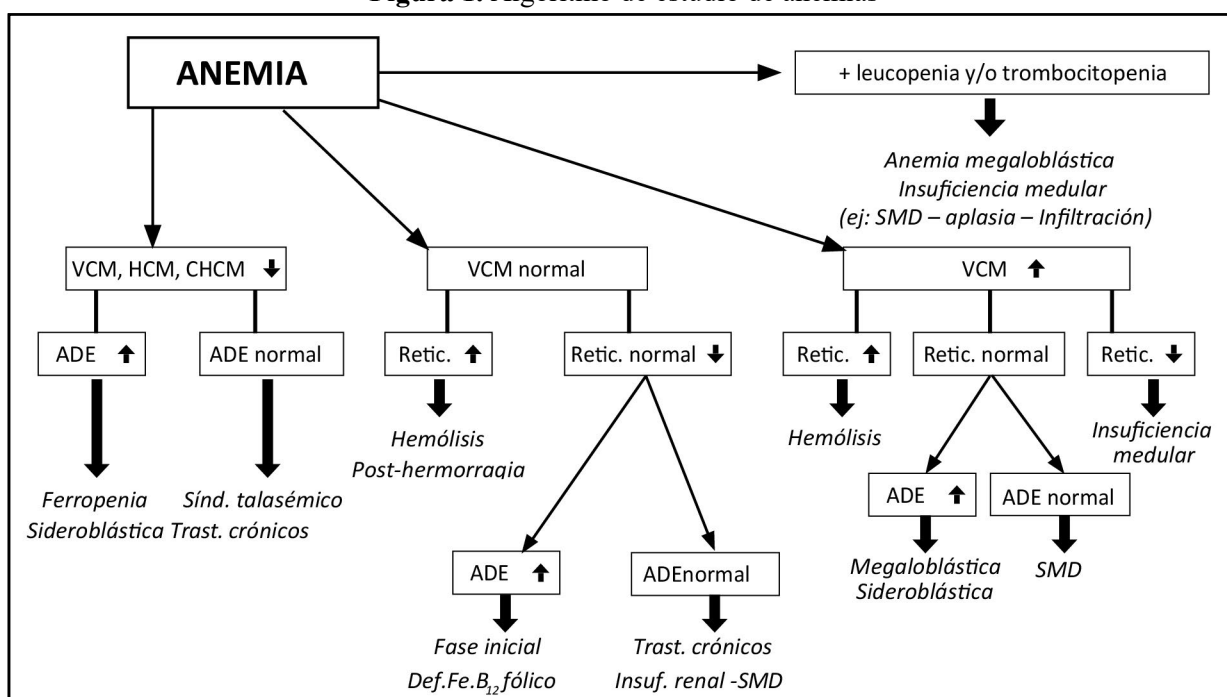
Frente a un cuadro anémico es importante distinguir si están comprometidas otras líneas celulares, estableciendo un defecto global de la hematopoyesis. La tricitopenia puede presentarse en anemias megaloblásticas severas pero también en otros cuadros hematológicos como la aplasia medular, síndromes mielodisplásicos (SMD) o por infiltración de la médula ósea. Cuando los índices se encuentran todos disminuidos, tendremos anemias microcíticas e hipocrómicas, como es el caso de las ferropénicas, las talasemias, las anemias sideroblásticas y las de los procesos crónicos. Las ferropénicas suelen presentar mayor ADE que los síndromes talasémicos. Las fases iniciales de anemias carenciales cursan con VCM y reticulocitos normales y con hematocritos no tan bajos (32% - 33%). Las anemias normocíticas, normocrómicas con reticulocitos elevados se deben a hemólisis o a hemorragias agudas. Los cuadros hemolíticos también pueden presentar un VCM elevado ya que los reticulocitos son células jóvenes y grandes. Un VCM alto con reticulocitos y ADE normales es casi exclusivo de un síndrome mielodisplásico. Caracteriza a las insuficiencias medulares un VCM alto con reticulocitos muy disminuidos. En las anemias megaloblásticas, si hay deficiencia de hierro asociada, los reticulocitos suelen estar bajos, de lo contrario pueden estar dentro de lo normal pero nunca aumentados (excepto que se haya iniciado tratamiento).

Con estas bases orientativas se debe averiguar la etiopatogenia de la anemia, para lo cual se indagará los antecedentes (personales, familiares, laborales, medicamentosos, etc.), así como otros síntomas y signos (por ej.: color de la orina, úlceras, melena, etc.) para solicitar determinaciones específicas que permitan la confirmación diagnóstica.

Estudios de laboratorio

- Consultar en la descripción de cada patología las indicaciones, los alcances y limitaciones de las pruebas a utilizar.
- Ver anexo sobre especificaciones inherentes a las muestras (anticoagulante, temperatura de conservación, etc.).

Figura 1. Algoritmo de estudio de anemias



1.3. Criterios diagnósticos

Dado que las determinaciones de laboratorio carecen de sensibilidad y especificidad del 100%, cuando la sospecha diagnóstica es alta se deberán realizar varias pruebas a fin de cumplimentar los criterios mínimos para establecer la etiología de la anemia.

• ANEMIAS CARENCIALES

Anemia ferropénica

Ferremia baja, capacidad de transporte aumentada, saturación de transferrina disminuida, ferritina sérica baja. Eventualmente puede realizarse medulograma con coloración de Perls (hemosiderina y sideroblastos negativos), receptor soluble de transferrina (aumentado) y protoporfirina eritrocitaria libre (aumentada)

Anemia megaloblástica

Vitamina B12 sérica disminuida, folato sérico normal o aumentado y folato intraeritrocitario disminuido, se observan en la deficiencia de vitamina B12.

Folato sérico e intraeritrocitario disminuidos y vitamina B12 sérica normal se encuentran en la deficiencia de folato.

• ANEMIA DE LOS PROCESOS CRÓNICOS O DE LA INFLAMACIÓN

Ferremia baja, capacidad de transporte baja, saturación de transferrina normal o ligeramente disminuida, ferritina sérica normal o aumentada. Eventualmente, aumento del hierro medular y receptor soluble de transferrina sérico normal.

• TRASTORNOS DE LA HEMOGLOBINA

Beta-talasemia menor

Al menos uno de los siguientes criterios:

- o Hb F :< 10 % y Hb A2 : 3,5 - 10%
- o Diagnóstico molecular

Alfa-talasemia

Al menos uno de los siguientes criterios:

- o Diagnóstico molecular
- o Electroforesis de Hb con banda H y cuerpos de inclusión de Hb H

Hemoglobinopatías estructurales

Al menos uno de los siguientes criterios:

- o Electroforesis de Hb: banda en posición anómala
- o Prueba de Hb inestable positiva
- o Afinidad de la Hb por el oxígeno alterada
- o Diagnóstico molecular

Hemoglobinopatías talasémicas

Al menos un criterio que asegure una alteración estructural más un criterio que asegure el fenotipo talasémico:

- o Criterio de anomalía estructural
Electroforesis de Hb: banda en posición anómala Prueba de Hb inestable positiva
Afinidad de la Hb por el oxígeno alterada Diagnóstico molecular
- o Criterio de fenotipo talasémico Incremento de Hb A2 y/o Hb F Diagnóstico molecular

• TRASTORNOS DE MEMBRANA

Esferocitosis hereditaria

Al menos tres de los siguientes criterios:

- o Presencia de esferocitos en el frotis de sangre periférica
 - o Historia familiar: diagnóstico de certeza en familiar de núcleo primario
 - o Algún parámetro o prueba de hemólisis incrementada positivo, con PCD negativa
 - o Alguna prueba de chequeo para esferocitosis positiva: crioemólisis, citometría de flujo con 5'EMA, fragilidad osmótica eritrocitaria, etc.
 - o Deficiencia de proteína de membrana por PAGE-SDS

- **ENZIMOPATÍAS**

Deficiencia de G6PD, PK y otras

Al menos uno de los siguientes criterios:

- o Actividad enzimática disminuida (por dosaje cuantitativo)
- o Diagnóstico molecular

- **ANEMIAS HEMOLÍTICAS INMUNES** Anemia hemolítica autoinmune

Parámetros de hemólisis (intra y/o extravasculares) positivos. Prueba de Coombs directa (PCD) positiva

2. Anemia ferropénica

2.1. Anemia ferropénica en pediatría

Introducción

La deficiencia de hierro y la anemia son problemas de salud pública universal por sus consecuencias sobre la salud de los individuos y sobre aspectos sociales y/o económicos, que afectan en distinto grado a todos los países. Ocurre a todas las edades, pero su prevalencia es máxima en niños pequeños y mujeres en edad fértil. 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, siendo niños 273 millones. Se estima que la sufren aproximadamente el 50% de los niños menores de 5 años y el 25% de los de 6-12 años de la población mundial (Tabla 3). La causa más frecuente de anemia en el mundo es la deficiencia de hierro, siendo su incidencia en países en vías de desarrollo 2,5 veces mayor que en países desarrollados. Se presenta especialmente entre los 6 y 24 meses de edad. De acuerdo a la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (2005), en Argentina presentan anemia 16% de los menores de 5 años, 35% de los niños de 6-24 meses de edad y 20% de mujeres en edad fértil (Figura 2). Esta prevalencia varía en las distintas regiones, alcanzando valores considerablemente mayores en las de peores condiciones socioeconómicas; p.ej., en el Noreste la prevalencia de anemia en menores de 2 años llega a casi 46%. Se han comunicado cifras aún más elevadas. Estudios de la década del 90 en niños de 6-24 meses mostraban prevalencias de 60% de deficiencia de hierro y 47% de anemia en el Gran Buenos Aires y de 66% de anemia en Chaco.

Tabla 3. Prevalencia de anemia en la población mundial por grupo poblacional.

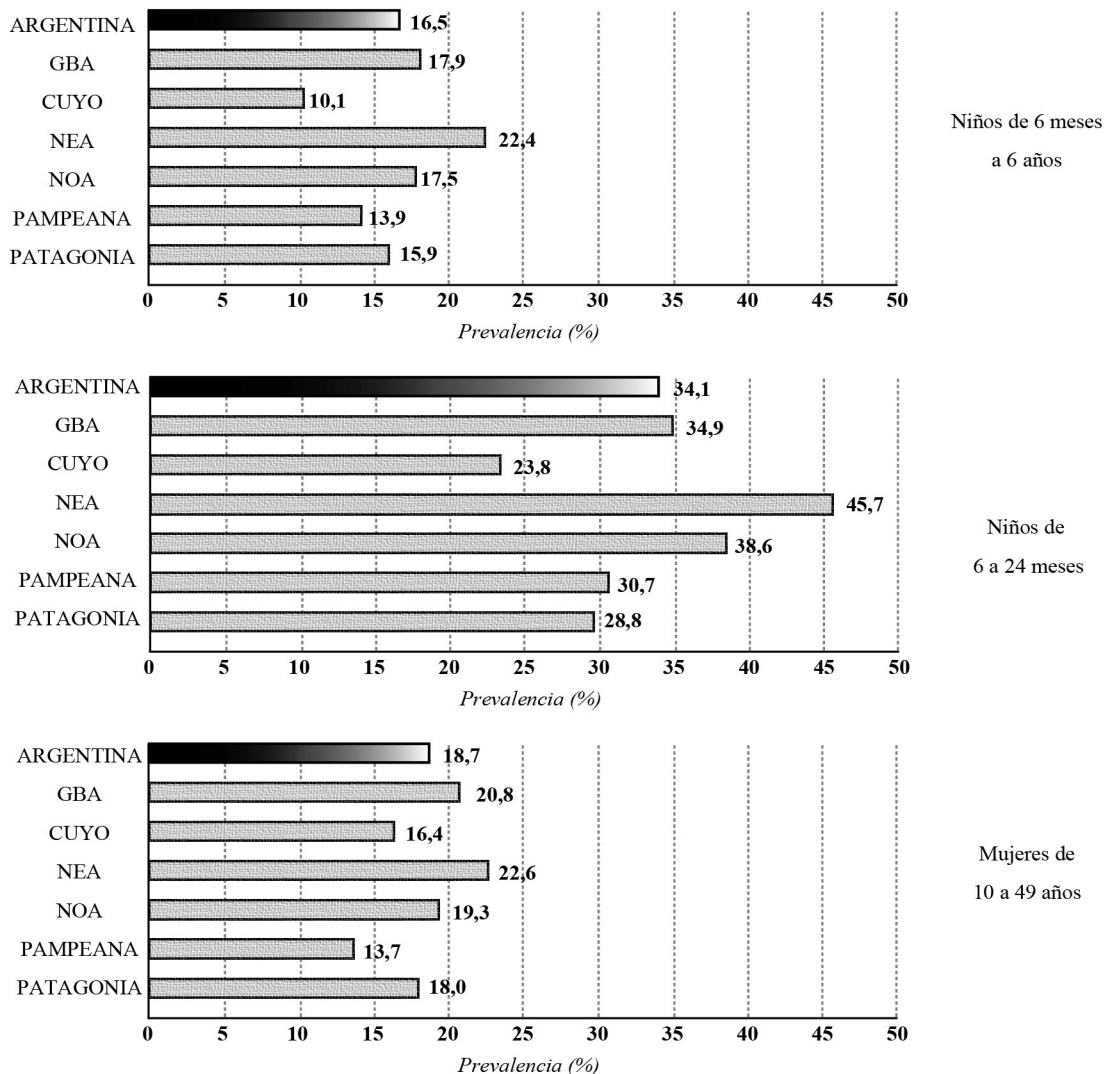
Grupo poblacional	Prevalencia (%) (media ± DS)	Población afectada (millones) (media ± DS)
Niños - edad preescolar	47,4 ± 0,85	293 ± 5,0
Niños - edad escolar	25,4 ± 2,75	305 ± 33,2
Mujeres embarazadas	41,8 ± 0,95	56 ± 1,2
Mujeres en edad fértil	30,2 ± 0,72	468 ± 11,2
Hombres	12,7 ± 2,15	260 ± 42,5
Ancianos (> 60 años)	23,9 ± 2,75	164 ± 19,0
Total	24,8 ± 0,95	1.620 ± 60

En nuestro país se han tomado medidas de salud pública que han demostrado ser eficaces para disminuir la prevalencia de la deficiencia de hierro y la anemia, como la recomendación de ligadura tardía del cordón umbilical, las leyes 25459/01 y 25630/02 de fortificación de los alimentos con hierro, zinc y vitaminas, y el acceso gratuito a la suplementación con sulfato ferroso de las mujeres embarazadas y los niños menores de 5 años que se atienden en los centros de atención primaria de la salud pública de todo el país a través del programa REMEDIAR. Pero, si bien no se dispone de publicaciones que evalúen técnicamente la aplicación de los programas y su implementación en cada contexto de salud pública, algunas investigaciones parciales y locales demuestran la insuficiente indicación del sulfato ferroso como preventivo en la atención

primaria, según la evaluación del stock y de las recetas usadas en el programa REMEDIAR; en el mismo sentido, otros estudios señalan que el 32% de los niños de 6-24 meses no lo recibieron por falta de indicación médica.

El recién nacido normal de término tiene reservas adecuadas de hierro, suficientes para cubrir los requerimientos hasta los 4-6 meses de edad. Éstas provienen fundamentalmente del aporte de hierro materno durante la vida intrauterina y, en menor medida, del originado por la destrucción de los eritrocitos por envejecimiento durante los primeros 3 meses de vida. Como el hierro materno es incorporado por el feto durante el tercer trimestre del embarazo, el niño pretérmino nace con reservas disminuidas de hierro. Si bien actualmente está en discusión la influencia de la deficiencia materna sobre el estado del hierro en el neonato, la mayor evidencia parece mostrar que los hijos de madres con anemia ferropénica nacen con depósitos disminuidos de hierro. A partir de los 4-6 meses de vida el niño depende en gran medida de la ingesta dietética para mantener un balance adecuado de hierro, por lo cual la deficiencia de hierro y la anemia ferropénica en el lactante y en la primera infancia generalmente están determinadas por una dieta insuficiente o mal balanceada. La introducción tardía de alimentos ricos en hierro de alta biodisponibilidad (carnes) y/o la incorporación temprana de leche de vaca antes de los 6 meses de edad y/o las papillas en base a tubérculos o cereales no fortificados, son causas frecuentes e importantes. También es frecuente encontrar en niños mayores exceso de ingesta de leche y/o carbohidratos. Este tipo de alimentación, aunque pobre

Figura 2. Prevalencia de anemia en Argentina a distintas edades. GBA: Gran Buenos Aires; NEA: Noreste Argentino; NOA: Noroeste Argentino.



en hierro y otros nutrientes que intervienen en la absorción y el metabolismo del mismo, es generalmente adecuada en calorías, dando como resultado un niño con deficiencia de hierro o anemia ferropénica pero con peso normal, u ocasionalmente sobrepeso, para su edad.

Las recomendaciones de esta guía están en general basadas en aspectos fisiopatológicos y en opiniones de expertos. No hay otros niveles de evidencia en la bibliografía publicada.

Causas

El estado nutricional de hierro de una persona depende del balance determinado por la interacción entre los nutrientes que componen la dieta, la biodisponibilidad, las pérdidas y los requerimientos por crecimiento. La cantidad de hierro que asimila el organismo depende de la cantidad ingerida, la composición de la dieta y la regulación de la absorción por la mucosa intestinal. La biodisponibilidad depende del estado químico en que se encuentra (hemo o no-hemo) y de su interrelación con otros componentes de la dieta, facilitadores (ácido ascórbico, fructosa, ácido cítrico, ácido láctico, facto cárneo) o inhibidores (fosfatos, fitatos, calcio, fibras, oxalatos, tanatos, polifenoles) de la absorción. El hierro hemo es el de mejor disponibilidad, pues es absorbido sin sufrir modificaciones y sin interrelacionar con otros componentes de la dieta. Por tanto, los alimentos que más hierro aportan son los de origen animal (**Figura 3**). En las leches, su contenido y biodisponibilidad varía enormemente; la leche materna, con el menor contenido de hierro, presenta la máxima absorción, aproximadamente 50%. En la **Figura 4** se muestra la biodisponibilidad del hierro presente en distintos tipos de leche. Los niños alimentados a pecho o con fórmulas tienen cubierto su requerimiento diario mínimo, no así los alimentados a leche de vaca no fortificada con hierro. La absorción de hierro por la mucosa intestinal está regulada por la cantidad de hierro corporal y el ritmo de eritropoyesis. La eritropoyesis depende también de muchos otros factores; p.ej., la vitamina A para la movilización de hierro desde los depósitos o la relación hierro/proteínas para el transporte.

Como se observa, hay periodos de la vida en que este balance es negativo, debiendo el organismo recurrir al hierro de depósito para sostener una eritropoyesis adecuada. Durante los mismos, una dieta con insuficiente cantidad o baja biodisponibilidad de hierro agrava el riesgo de desarrollar deficiencia de hierro o anemia ferropénica. Estos periodos críticos son fundamentalmente tres:

A) Primer año de vida: los requerimientos por crecimiento son máximos, mientras que la ingesta es relativamente pobre.

B) Adolescencia:

- Varones: los requerimientos por crecimiento son elevados y la dieta puede no aportar hierro suficiente.
- Mujeres: a los elevados requerimientos por crecimiento se agregan las pérdidas menstruales. Como agravante la dieta, por motivos socioculturales, suele ser marcadamente deficiente en hierro.

C) Embarazo: los requerimientos son elevados, desde 1 mg/día al comienzo a 7 mg/día en el tercer trimestre.

Figura 3. Absorción de hierro de distintos alimentos.

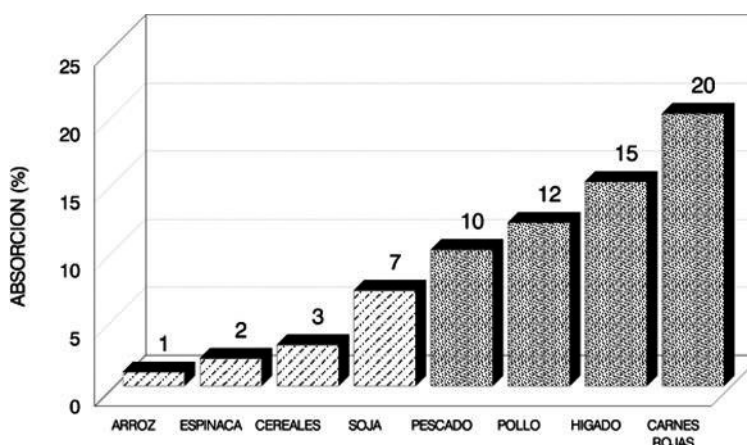
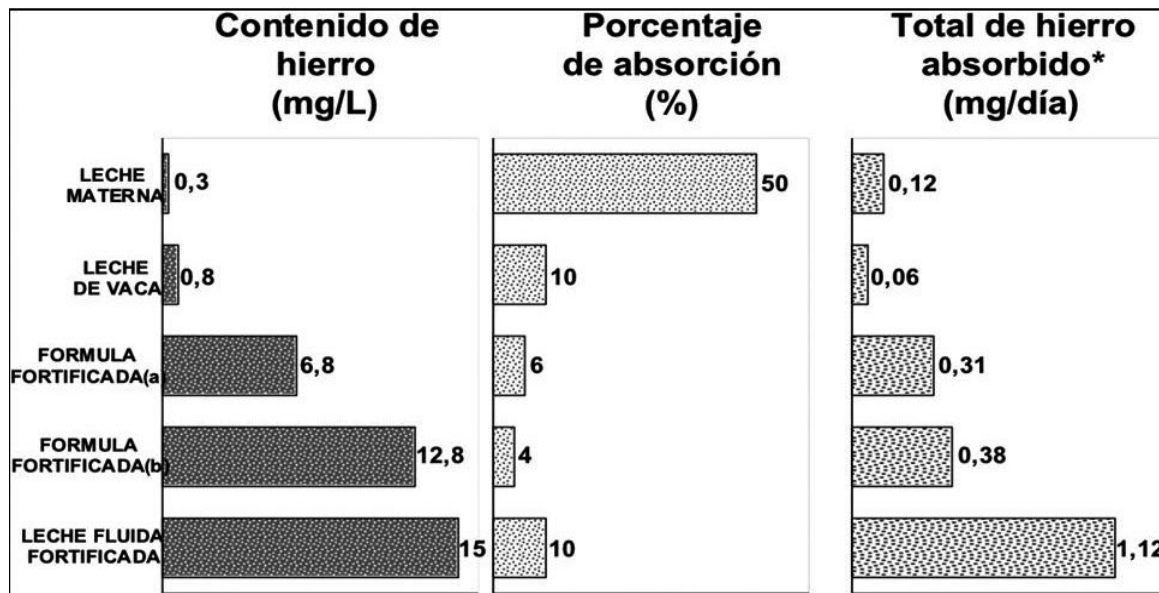


Figura 4. Biodisponibilidad del hierro en distintos leches.



* Calculado para una ingesta diaria de 750 ml de leche

Se debe tener en cuenta que los porcentajes de absorción indicados son aproximados, ya que los mismos son variables de acuerdo al estado del hierro del individuo

En la **Tabla 4** se muestran valores promedio de requerimientos e ingesta a distintas edades.

Tabla 4. Variación de la ingesta y los requerimientos de hierro en distintas etapas de la vida.

Edad (años)	Requerimientos de hierro (mg/día)				Ingesta de hierro* (mg/día)
	Pérdida	Crecimiento	Menstruación	Total	
1	0,25	0,80	-	1,05	6
3	0,33	0,30	-	0,63	9
13 (varón)	0,80	0,50	-	1,30	17
13 (mujer)	0,80	0,50	0,60	1,90	15
Adulto (varón)	1,00	-	-	1,00	18
Adulto (mujer)	1,00	-	0,60	1,60	16

*Se absorbe aproximadamente el 10%

En la **Tabla 5** se muestran los requerimientos diarios mínimos actualmente recomendados.

En la **Tabla 6** se enumeran las causas de deficiencia de hierro.

Tabla 5. Ingestas dietéticas de referencia.

Grupo etario	Ingesta recomendada (mg/día)	Ingesta máxima tolerable (mg/día)
Lactantes		
0-6 meses	0,27	40
7-12 meses	11	40
Niños		
1-3 años	7	40
4-8 años	10	40
9-13 años	8	40
Adolescentes		
Varones	11	45
Mujeres	15	45
Embarazadas	27	45
Lactancia	10	45

Manifestaciones clínicas

La deficiencia de hierro es una enfermedad sistémica que afecta a múltiples órganos y tejidos, lo que hace que sus manifestaciones clínicas puedan ser muy variadas. La anemia es la forma más frecuente de presentación de la enfermedad y la de mayor facilidad para el diagnóstico, manifestándose con una serie de signos inespecíficos y síntomas generales (**Tabla 7**). La presencia o ausencia de manifestaciones clínicas está muchas veces relacionada con el tiempo de duración de la enfermedad, observándose que cuando la patología es de larga data la mayoría de las mismas no está presente o lo está en forma muy atenuada.

Tabla 6. Causas de anemia ferropénica

<p>A) Absorción insuficiente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ingesta dietética insuficiente o inadecuada <ul style="list-style-type: none"> • Por causas socioeconómicas • Por causas personales (bulimia/anorexia, etc.) • Síndrome de malabsorción <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad celíaca • Resección intestinal • Otras patologías de tubo digestivo <p>B) Pérdidas aumentadas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidentes <ul style="list-style-type: none"> • Parasitosis intestinales (uncinariasis) • Pérdidas menstruales excesivas • Epistaxis reiteradas • Hemorragias digestivas • Pérdidas de sangre por otros órganos • Hemorragias perinatales (placenta previa, desprendimiento normoplacentario, etc.) • Ocultas <ul style="list-style-type: none"> • Parasitosis intestinales (uncinariasis) • Patologías de tubo digestivo (reflujo, gastritis, úlcera, pólipos, divertículos, etc.) o de riñón. <p>C) Depósitos disminuidos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prematuros • Gemelares • Hemorragia intrauterina (transfusión feto-materna o gemelo-gemelar) <p>D) Aumento de requerimientos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crecimiento acelerado • Lactantes • Adolescentes • Embarazo
--

Tabla 7. Sintomatología de la anemia.

<ul style="list-style-type: none"> ➤ Síntomas generales <ul style="list-style-type: none"> • Palidez de piel y mucosas • Decaimiento • Anorexia ➤ Manifestaciones circulatorias <ul style="list-style-type: none"> • Taquicardia • Hipotensión arterial ➤ Manifestaciones neuromusculares <ul style="list-style-type: none"> • Cefalea • Sensación de mareo y vértigo • Visión nublada • Disminución de la capacidad de concentración • Cansancio precoz • Dolor muscular ➤ Manifestaciones respiratorias <ul style="list-style-type: none"> • Disnea ➤ Otras manifestaciones <ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad al frío • Náuseas
--

Las manifestaciones no hematológicas pueden ser causadas por la anemia o simplemente por la deficiencia de hierro de por sí, sin necesidad de que se produzca anemia. Estas manifestaciones tienen la característica de que algunas pueden ser transitorias y reversibles, mientras que otras son permanentes e irreversibles a pesar del tratamiento si se producen en etapas precoces de la vida. Si bien actualmente se acepta que muchas de ellas son indudablemente causadas por la deficiencia de hierro, pues hay evidencia científica concluyente que así lo confirma, otras siguen aún siendo motivo de controversia y análisis, ya que no existe todavía evidencia confirmatoria del rol de la deficiencia de hierro en su patogénesis (**Tabla 8**).

Tabla 8. Manifestaciones no hematológicas de la deficiencia de hierro.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Trastornos en los cuales la deficiencia de hierro como factor causal está confirmada <ul style="list-style-type: none"> • Trastornos psicomotores y cognitivos • Trastornos de tolerancia al esfuerzo y de rendimiento laboral • Trastornos gastrointestinales • Alteración de tejidos epiteliales • Trastornos óseos • Hábito de pica • Predisposición a intoxicación plúmbica ➤ Trastornos en los cuales la deficiencia de hierro como factor causal está controvertida <ul style="list-style-type: none"> • Retardo del crecimiento corporal • Trastornos de la inmunidad y la resistencia a infecciones • Espasmo del sollozo • Predisposición a accidente cardiovascular isquémico |
|---|

Diagnóstico

Debe basarse en:

1) interrogatorio. Prestar especial atención a:

- Tipo de dieta: duración de la lactancia materna y/o de otras leches o fórmulas, ingesta de carne y alimentos ricos en hierro y otros nutrientes (vitaminas C, A y B12, ácido fólico, zinc), volumen de ingesta diaria de leche, exceso de carbohidratos, etc.
- Antecedentes de prematurez, embarazos múltiples y déficit de hierro en la madre.
- Antecedentes de patología perinatal.
- Pérdidas de sangre: color de heces, epistaxis, disnea, hematuria, hemoptisis, etc.
- Trastornos gastrointestinales: diarrea, esteatorrea, etc.
- Procedencia geográfica: zonas de parasitosis (uncinariasis) endémicas
- Hábito de pica
- Suplementación con hierro: cantidad, tiempo, compuesto administrado (sulfato ferroso u otros)
- Trastornos cognitivos: bajo rendimiento escolar, déficit de atención, etc.

2) Examen físico. La palidez cutáneo-mucosa es el signo principal, pudiéndose también observar retardo del desarrollo pondo-estatural, esplenomegalia leve, telangiectasias, alteración de tejidos epiteliales (uñas, lengua, cabello) y alteraciones óseas.

3) Estudios de laboratorio.

• Hemograma:

- Hemoglobina y hematocrito: disminuidos
- Recuento de reticulocitos: normal. Si está aumentado, investigar pérdidas por hemorragia o posibilidad de otro diagnóstico
- Recuento de plaquetas: normal o elevado
- Recuento leucocitario: normal
- Índices hematimétricos:
 - Volumen corpuscular medio (VCM): disminuido. Los valores normales durante la infancia son variables y distintos a los del adulto, por lo que para definir microcitosis deben tomarse como referencia los valores mostrados en la **Tabla 9**.

- Hemoglobina corpuscular media (HCM): disminuida
- Amplitud de distribución eritrocitaria (ADE o RDW): elevada
- Morfología eritrocitaria: hipocromía, microcitosis, ovalocitosis, policromatofilia, punteado basófilo (eventualmente)
- **Pruebas que evalúan el estado del hierro:**
 - Hierro del compartimiento funcional:
 - Ferremia: disminuida
 - Capacidad total de saturación de hierro: aumentada
 - Porcentaje de saturación de la transferrina: disminuido
 - Protoporfirina libre eritrocitaria: aumentada
 - Receptores solubles de transferrina: aumentados
 - Hierro del compartimiento de depósito:
 - Ferritina sérica: disminuida
 - Hemosiderina en médula ósea: disminuida/ausente

En la **Tabla 10** se muestran los valores de corte recomendados para las determinaciones más habituales. Con un solo valor alterado es suficiente para el diagnóstico de ferropenia, pero hay factores que pueden modificar los resultados (**Tabla 11**); por lo tanto, no siempre los resultados reflejan la deficiencia de hierro y en ocasiones el tratamiento debe instaurarse en forma empírica.

4) Prueba terapéutica: consiste en administrar sulfato ferroso a dosis terapéuticas (3-6 mg/kg/día) y evaluar la respuesta eritropoyética. La positividad de la prueba puede evaluarse detectando un pico reticulocitario (recuento $\geq 2\%$) a los 5–10 días u observando un aumento de hemoglobina ≥ 1 g/dL a los 30 días.

Tabla 9. Valores normales de volumen corpuscular medio (VCM) durante la infancia y adolescencia.

Edad	VCM (fL)
Nacimiento	108 (98)
1 mes	104 (85)
2 meses	96 (77)
3 a 6 meses	91 (74)
6 a 23 meses	77 (70)
2 a 4 años	79 (73)
5 a 7 años	81 (75)
8 a 11 años	83 (76)
12 a 14 años	
Mujer	85 (78)
Varón	84 (77)
15 a 17 años	
Mujer	87 (79)
Varón	86 (78)
Adulto	
Mujer	90 (80)
Varón	90 (80)

Los valores entre paréntesis expresan el límite inferior normal (media – 2 DS)

Tabla 10. Pruebas confirmatorias para deficiencia de hierro. Valores de corte recomendados.

Edad	Ferremia* (ug/dL)	Saturación de transferrina* (%)	Ferritina sérica (ng/mL)
6 meses a 2 años	---	---	<10
2 a 4 años	<60	<12	<10
5 a 10 años	<60	<14	<10
11 a 14 años	<60	<16	<10
>15 años	<60	<16	<12

*No se recomiendan estas determinaciones antes de los 2 años de vida debido al amplio rango de distribución de los valores normales a esa edad

Tabla 11. Condiciones que pueden influenciar el resultado de las pruebas confirmatorias para deficiencia de hierro.

Prueba	Elevación	Disminución
Ferremia	Toma de muestra en horas de la tarde Ingesta reciente de alimentos con hierro Ingesta reciente de suplemento de hierro	Infección/Inflamación
Saturación de transferrina	Anticonceptivos	Infección/Inflamación
Ferritina	Infección/Inflamación Hepatopatía	Hipotiroidismo Hipovitaminosis C
Protoporfirina libre eritrocitaria	Intoxicación plúmbica Anemia hemolítica Infección/Inflamación Protoporfirina eritropoyética	

OBSERVACIÓN: las enunciadas son las pruebas disponibles en un laboratorio medianamente equipado. Sin embargo, generalmente no es necesario recurrir a las que evalúan el estado del hierro, ya que con el extendido de sangre periférica y los índices hematimétricos se llega a una fuerte presunción diagnóstica de ferropenia, pudiéndose intentar una prueba terapéutica. Si se considera conveniente confirmar el diagnóstico mediante pruebas de laboratorio, las más recomendables son porcentaje de saturación, ferritina sérica y protoporfirina libre eritrocitaria. No se recomienda realizar medulograma con la única finalidad de evaluar las reservas de hierro.

Diagnóstico diferencial

Para el diagnóstico diferencial de anemia ferropénica ver Guía de diagnóstico diferencial de anemias microcíticas hipocrómicas. En nuestro país, las causas más frecuentes de este tipo de anemias son ferropenia, talasemia menor y anemia de la inflamación. Se debe tener en cuenta que algunas de estas patologías pueden coexistir (p.ej., ferropenia y talasemia menor).

Detección

Debido a la alta prevalencia de anemia ferropénica en niños de 6 a 24 meses de edad en nuestro país, se debe pesquisar la misma mediante la realización sistemática de hemograma y ferritina en el lactante. El estudio se realizará entre los 9 y 12 meses de edad en los recién nacidos de término y entre los 6 y 9 meses de edad en los prematuros. También se recomienda realizar la pesquisa (hemograma, ferremia, TIBC, porcentaje de saturación y ferritina) en adolescentes mujeres a partir de la menarca

Tratamiento

El tratamiento debe apuntar a corregir la anemia, almacenar hierro en depósitos y corregir la causa primaria. En algunos casos puede ser necesaria una transfusión de glóbulos rojos sedimentados.

A) Corrección de la causa primaria

Administración de la dieta adecuada, tratamiento de las parasitosis, control del reflujo gastroesofágico, manejo del síndrome de malabsorción, control de pérdidas ocultas, etc.

B) Tratamiento con hierro

Puede administrarse indistintamente por vía oral o parenteral, ya que la eficacia y el ritmo de ascenso de la hemoglobina son similares.

- **Vía oral:** es de elección. La dosis (calculada en mg de hierro elemental) es 3-6 mg/kg/día, fraccionada en 1-3 tomas diarias. El preparado de elección es el sulfato ferroso, que debe administrarse alejado de las comidas -media hora antes o dos horas después- ya que muchos alimentos disminuyen la absorción de hierro hasta en un 40-50%. Cuando la intolerancia al sulfato impide realizar el tratamiento, debe intentarse con otros preparados; de ellos, el que mejor tolerancia presenta es el hierro polimaltosa. El tiempo de administración es variable: una vez alcanzados valores normales de hemoglobina y hematocrito debe continuarse, a igual dosis, durante un tiempo igual al que fue necesario para alcanzar la normalización. Esta prolongación del tratamiento sirve para reponer depósitos de hierro. Las complicaciones habituales son intolerancia digestiva (náuseas, constipación, diarrea, vómitos, dolor abdominal) y coloración negruzca de dientes (reversible con la suspensión del tratamiento).

- **Vía parenteral:** se utiliza en casos de intolerancia digestiva severa al hierro oral, patología digestiva que contraindique la vía oral, o presunción firme de tratamiento oral insuficiente o inadecuado. La indicación de hierro parenteral deberá ser dada por el médico hematólogo. La dosis total a administrar, para corregir la anemia y reponer los depósitos, se calcula de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$(Hb \text{ teórica [g/dL]} - Hb \text{ real [g/dL]})/100 \times \text{volemia (ml)} \times 3,4 \times 1,5 = \text{mg de hierro}$$

3,4: factor de conversión de g de hemoglobina a mg de hierro
1,5: hierro de depósitos

En caso de utilizar la vía intramuscular, la cantidad total de mg de hierro resultante debe fraccionarse en dosis que no excedan de 1,5 mg/kg/día, a administrarse cada 2-3 días. El preparado recomendado para administración intramuscular es el hierro dextrano.

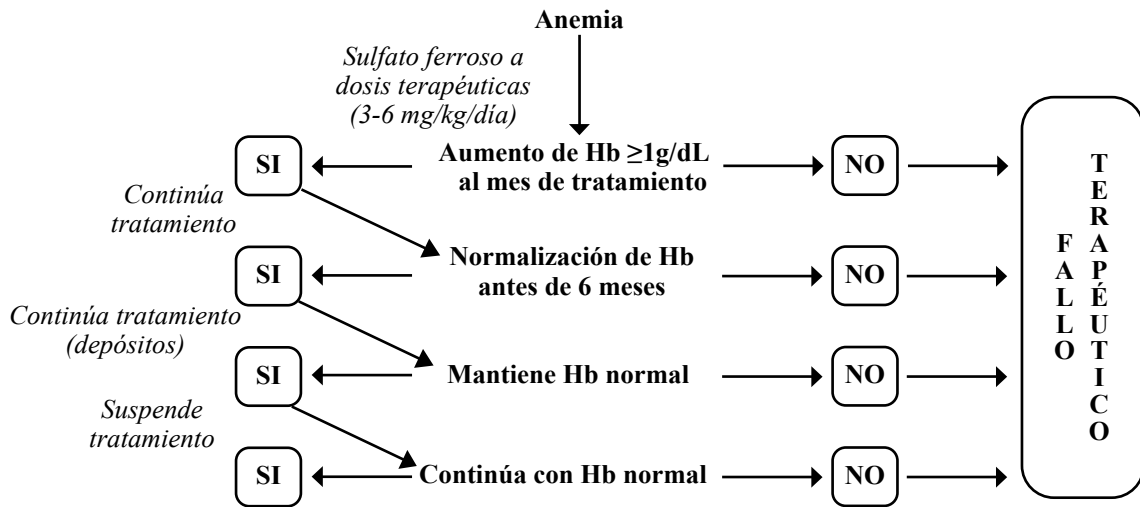
Para administración endovenosa el paciente debe estar internado. Se recomienda utilizar hierro sacarato. La cantidad total de mg de hierro a recibir debe fraccionarse en dosis que no excedan de 2-3 mg/kg, a administrarse cada 2 días. Se debe diluir en solución fisiológica (100 mg en un máximo de 100 mL de solución fisiológica) y administrar por infusión endovenosa lenta en 15-30 minutos (1 mL/minuto). Detener la infusión ante parestesias o dolor torácico. Administrar previamente dosis de prueba en pacientes que lo reciben por primera vez (administrar 1 mL y esperar 15 minutos por la ocurrencia de reacciones adversas).

Las complicaciones que pueden observarse con el hierro parenteral son: dolor en el sitio de inyección, linfadenitis regional, hipotensión arterial, shock anafiláctico, cefalea, malestar general, urticaria, fiebre, mialgias, artralgias.

- **Control del tratamiento y alta hematológica:** Las pautas son similares, independientemente de la vía por la que se administró el tratamiento:
 - Los pacientes con hemoglobina <8 g/dL al diagnóstico se controlarán cada 7 días hasta alcanzar dicho valor, y luego cada 30 días hasta alcanzar valores normales para la edad.
 - Los pacientes con hemoglobina ≥8 g/dL al diagnóstico se controlarán cada 30 días hasta alcanzar valores normales para la edad.
 - Si se utilizó la vía oral, se suspenderá la administración del hierro luego de haber completado un periodo de tratamiento igual al que se empleó para normalizar la hemoglobina.
 - Se debe considerar la necesidad de dejar al paciente con dosis profilácticas si se considera necesario de acuerdo a su edad, tipo de dieta o patología de base.
 - Se recomienda realizar un hemograma de control a los 3 meses de suspendido el tratamiento, para detectar posibles recaídas.

- En pacientes que siguen dietas vegetarianas es conveniente realizar un monitoreo periódico estricto que incluya hemograma y estudio del hierro, debido a la falta de ingesta de alimentos ricos en hierro de alta biodisponibilidad. También es conveniente en estos casos estimular el consumo de alimentos fortificados con hierro.
- **Causas de fallo terapéutico:** La falta de respuesta al tratamiento se puede evidenciar en distintas etapas del tratamiento con hierro (Figura 5).

Figura 5. Distintas etapas en las que se puede manifestar falta de respuesta o respuesta inadecuada al tratamiento con hierro.



Las causas más frecuentes son:

- Incumplimiento del tratamiento: se debe verificar que el niño haya recibido el preparado recetado, a la dosis correcta, fraccionada según lo indicado, alejado de los alimentos y durante el tiempo indicado.
- Prescripción inadecuada: se debe verificar que los principales aspectos de la prescripción hayan sido correctamente indicados: utilizar de elección sulfato ferroso, a dosis de 3-6 mg/kg/día, fraccionada en 1-2 tomas diarias, administrado alejado de las comidas (1/2 hora antes o 2 hs después) y durante el tiempo necesario.
- Falta de resolución de la causa: en la mayoría de los casos la causa de la deficiencia de hierro es evidente ya desde el interrogatorio del paciente (parasitosis, hipermenorrea, epistaxis a repetición, prematuridad, gemelaridad, etc.) y el fracaso del tratamiento se debe simplemente al hecho de no haber actuado adecuadamente sobre la misma. En los otros casos, o sea pacientes con fallo terapéutico que tenían deficiencia de hierro confirmada al diagnóstico inicial, pero sin causa evidente para la misma, se debe tratar de detectar la existencia de alguna etiología oculta solicitando como mínimo:
 - sangre oculta en materia fecal
 - examen parasitológico de materia fecal
 - orina completa
 - anticuerpos para celiaquía

La asociación entre anemia ferropénica y enfermedad celíaca es muy estrecha. En el mayor estudio pediátrico publicado hasta la fecha, sobre 434 niños con enfermedad celíaca, se observó que 365 de ellos (84%) presentaban deficiencia de hierro; mas aún, en 169 (39%) la anemia ferropénica había sido la forma de presentación de la enfermedad.

- Error diagnóstico: si bien la ferropenia es la principal causa de anemia microcítica en la infancia, frente al fracaso terapéutico se deben plantear otras alternativas diagnósticas posibles (ver Guía de diagnóstico diferencial de anemias microcíticas).
- Coexistencia con otra patología hematológica: la anemia ferropénica puede no responder, o hacerlo sólo parcialmente, al tratamiento con hierro debido a su coexistencia con otras patologías hematológicas, siendo las más frecuentes en pediatría las asociaciones con talasemia menor o con deficiencia de folatos.

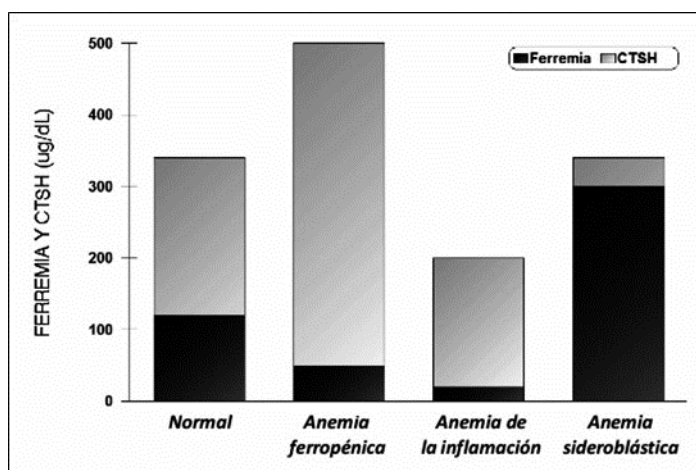
- Enfermedad coexistente: la anemia de la inflamación suele acompañar a enfermedades crónicas (colagenopatías, tumores, infecciones, etc.), pudiendo ser el síntoma único y/o inicial de estas patologías. Es una anemia hipocrómica microcítica indistinguible de la ferropénica por estudios habituales. La determinación de ferremia, capacidad total de transporte y porcentaje de saturación puede servir para diferenciar entre ambas (**Figura 6**).

C) Transfusión de sangre

La indicación de transfusión en pacientes con anemia ferropénica es una decisión clínica que debe adoptarse dentro del siguiente contexto:

- **Con hemoglobina >7 g/dL:** no transfundir excepto para corregir hipoxemia en pacientes con insuficiencia respiratoria.
- **Con hemoglobina <7 g/dL:** transfundir:
 - Para corregir descompensación hemodinámica.
 - Si coexiste con insuficiencia respiratoria.
 - Si hay factores agravantes (desnutrición, infección, diarrea crónica).
 - Si la hemoglobina es inferior a 5 g/dL.

Figura 6. Ferremia y capacidad total de saturación de hierro en distintas patologías. En condiciones normales la ferremia representa aproximadamente el 33% de la capacidad total de saturación de hierro (CTSH). Tanto en anemia ferropénica (AF) como en anemia de la inflamación (AI) la ferremia esta disminuida, pero la CTSH suele estar aumentada en AF y disminuida en AI. Como consecuencia, el porcentaje de saturación va a estar siempre disminuido en AF, mientras que en AI puede estar normal o disminuido.



Profilaxis

Las conductas preventivas que pueden aplicarse están en relación a las condiciones biológicas, ambientales y socioeconómicas de la madre y el niño. Comprenden varios aspectos:

A) Conductas perinatales

- Sostén de la adecuación del hierro corporal en la embarazada
- Incremento del hierro de depósito al nacimiento. Se recomienda la ligadura tardía del cordón umbilical (1-3 minutos luego del nacimiento), con lo cual se logra aumentar los depósitos de hierro corporal en aproximadamente 30% y disminuir la incidencia de anemia ferropénica. Se debe tener en cuenta que los riesgos de hiperbilirrubinemia y de síndrome de policitemia/hiperviscosidad en el neonato, así como el de hemorragia postparto severa en la madre, no han sido aún suficientemente evaluados.

B) Conductas alimentarias

- Promover la lactancia materna exclusiva para los primeros 6 meses de vida.
- Favorecer la alimentación complementaria oportuna y adecuada con la introducción a los 6 meses de papillas junto con alimentos de consistencia similar ricos en hierro de alta biodisponibilidad. Se debe enfatizar la importancia de la lactancia materna y, una vez comenzada la alimentación con sólidos, la introducción precoz de alimentos ricos en hierro (30 g/día, equivalente a aproximadamente 2 cucharas soperas), siguiendo los lineamientos sobre biodisponibilidad que se muestran en la figura 3.
- Fortificación de alimentos. Numerosos alimentos y algunas leches de vaca están suplementados con hierro de aceptable biodisponibilidad. Se debe tratar de evitar el uso de leche de vaca en menores de 12 meses. Si bien la fortificación de alimentos es considerada una herramienta eficaz para la prevención de la ferropenia, los estudios a gran escala no han podido establecer claramente su utilidad; sin embargo, en algunas investigaciones con programas focalizados y controlados se ha mostrado efectiva para

disminuir la anemia en la población infantil. Se debe tener en cuenta que la ingesta indiscriminada de alimentos fortificados en niños no carenciados de hierro conlleva el riesgo potencial de desencadenar enfermedad por sobrecarga de hierro.

C) Conducta farmacológica

- Se debe administrar suplementación con hierro medicinal a los siguientes grupos de riesgo:
 - Prematuros
 - Gemelares
 - Niños con bajo peso de nacimiento
 - Niños que hayan sufrido hemorragias en periodo perinatal
 - Niños de término alimentados a leche de vaca sin fortificación
 - Niños de término alimentados a pecho que reciben alimentación complementaria inadecuada con bajo contenido en hierro
 - Niños con patologías que impliquen malabsorción o pérdida crónica de hierro
 - Adolescentes con pérdidas menstruales excesivas
 - Adolescentes embarazadas
- Las dosis a administrar se muestran en la Tabla 12.
- El preparado de elección que se aconseja utilizar es el sulfato ferroso.
- No deben recibir suplementos de hierro los niños de término, eutróficos, alimentados con fórmulas en forma regular (100 g de polvo/día, equivalente a 600 mL/día).
- Desparasitación: la OMS recomienda desparasitación masiva en zonas de alta prevalencia de uncinariasis, como el noreste argentino; según norma del Ministerio de Salud de la Nación (2005), se debe administrar 2 dosis de mebendazol por año a niños de 2-14 años.

Tabla 12. Dosis profilácticas de hierro a administrar en los distintos grupos de riesgo.

Grupo	Dosis	Inicio	Duración
RN de término	1 mg/kg/día	2 meses	Hasta los 12 meses
RN pretérmino (1.500-2.000 g)	2 mg/kg/día	1 mes	Hasta los 18 meses
RN pretérmino (750-1.500 g)	3-4 mg/kg/día	Durante el primer mes	Hasta los 18 meses
RN pretérmino (<750 g)	5-6 mg/kg/día	Durante el primer mes	Hasta los 18 meses
RN bajo peso de nacimiento	1-2 mg/kg/día	Durante el primer mes	Hasta los 12-18 meses
Mujeres adolescentes	60-80 mg/día	Durante 3 meses consecutivos por año	
Adolescentes embarazadas	60 mg/día	Al comienzo del 2do trimestre	Hasta el final del embarazo

RN: Recién nacido

Bibliografía

- Saarinen UM, Siimes MA, Dallman PR. Iron absorption in infants: High bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin. *J Pediatr.* 1977;91:36.
- Saarinen UM, Siimes MA. Developmental changes in red blood cell counts and indices of infants after exclusion of iron deficiency by laboratory criteria and continuous iron supplementation. *J Pediatr.* 1978;92:412.
- Dallman PR, Siimes MA. Percentile curves for hemoglobin and red cell volume in infancy and childhood. *J Pediatr.* 1979;94:26.
- Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias. En: *Hematology of Infancy and Childhood*. Nathan DG, Oski FA (eds). Philadelphia, W.B. Saunders, 1993, p.413.
- Beard JL, Piñero DJ. Metabolismo del hierro. En: O'Donnell AM, Viteri FE, Carmuega E (eds): *Deficiencia de Hierro. Desnutrición Oculta en América Latina*. Buenos Aires, CESNI, 1997, p.13.
- Lynch SR. Absorción de hierro: Interacción con otros nutrientes. En: O'Donnell AM, Viteri FE, Carmuega E (eds): *Deficiencia de Hierro. Desnutrición Oculta en América Latina*. Buenos Aires, CESNI, 1997, p. 49.
- Comité de Nutrición. *Guía de Alimentación para Niños Sanos de 0 a 2 Años*. Sociedad Argentina de Pediatría, 2001.
- Donato H, Buys MC. Eritropoyesis normal. En: Donato H, Rapetti C, eds. *Anemias en Pediatría*. Buenos Aires; Fundasap; 2005.p.11.
- ENNyS. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de resultados. Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. Buenos Aires, 2006.
- de Benoist B, McLean E, Egli I, Coswell M. *Worldwide Prevalence of Anaemia 1993-2005*. WHO Global Database on Anaemia. World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention, 2008.
- McDonald SJ, Middleton P. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD004074.
- Comité Nacional de Hematología. *Anemia ferropénica. Guía de diagnóstico y tratamiento*. *Arch Argent Pediatr.* 2009; 107:353.
- *Dietary Reference Intakes: Elements*. NAS. IOM. Food and Nutrition Board. 2011.
- Donato H, Rapetti MC, Crisp RL, Buys MC. Anemia ferropénica y trastornos hereditarios del metabolismo del hierro. En: Donato H, Rapetti MC, Crisp RL (eds). *Anemias en Pediatría*. Buenos Aires: Ed. Journal; 2014.p.35.
- *Guideline: Daily Iron Supplementation in Adult Women and Adolescent Girls*. Geneva: World Health Organization; 2016.
- *Guideline: Daily Iron Supplementation in Infants and Children*. Geneva: World Health Organization; 2016.

2.2. Anemias microcíticas hipocrómicas en pediatría: guía de diagnóstico diferencial

Introducción

Las anemias microcíticas son las de observación más frecuente en niños. Son debidas fundamentalmente a trastornos del hierro o a trastornos de la hemoglobina (**Tabla 13**). La causa más frecuente en nuestro país es la deficiencia de hierro, que es desarrollada por separado (ver Anemia ferropénica)

Tabla 13. Anemias microcíticas.

<ul style="list-style-type: none"> ➤ Trastornos del hierro <ul style="list-style-type: none"> • Adquiridos <ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia: anemia ferropénica - Mala utilización: anemia de la inflamación • Hereditarios <ul style="list-style-type: none"> - IRIDA(a) - Anemias sideroblásticas - Hipotransferrinemia - Trastornos del DMT1(b) - Aceruloplasminemia ➤ Trastornos de la hemoglobina <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones cuantitativas: síndromes talasémicos • Alteraciones cualitativas: hemoglobinopatías estructurales • Alteraciones cualicuantitativas: hemoglobinopatías talasémicas

(a) Siglas en inglés de “Iron Refractory Iron Deficiency Anemia” (Anemia por deficiencia de hierro refractaria al hierro); (b) Transportador de metales divalentes 1

Trastornos hereditarios del metabolismo del hierro

El descubrimiento de distintas mutaciones en genes involucrados en el metabolismo del hierro ha llevado en los últimos años a un mejor conocimiento de algunas enfermedades previamente conocidas, así como a la descripción de nuevas entidades clínicas. Estas patologías involucran fundamentalmente al sistema de la hepcidina y a las proteínas regulatorias del hierro. Algunas de ellas se manifiestan como anemia de severidad variable, mientras que otras llevan a síndrome de sobrecarga de hierro. En la Tabla 14 se muestran las patologías más conocidas actualmente. En esta Guía nos referiremos sólo a aquéllas que se manifiestan con anemia microcítica.

Tabla 14. Trastornos hereditarios del metabolismo del hierro.

Mecanismo involucrado	Enfermedad	Manifestación principal
Sistema de la hepcidina	Hemocromatosis IRIDA	Sobrecarga Anemia
Transporte, utilización y reciclamiento	Hipotransferrinemia Mutaciones del DMT1 Anemia sideroblástica Aceruloplasminemia	Anemia/Sobrecarga Anemia/Sobrecarga Anemia Anemia/Sobrecarga
Ferritina	Síndromes de hiperferritinemia	Sobrecarga

IRIDA: Anemia por deficiencia de hierro refractaria al hierro; DMT1: Transportador de metales divalentes 1

Anemia por deficiencia de hierro refractaria al hierro (IRIDA)

IRIDA (siglas en inglés de “Iron Refractory Iron Deficiency Anemia”) es el nombre con el cual habitualmente se conoce a esta entidad clínica descrita en 1981. Es causada por una sobreexpresión de hepcidina, un péptido que regula el transporte de hierro. La ferroportina es la responsable en el enterocito del transporte intracelular del hierro desde el citoplasma a la circulación, así como su transporte hacia la circulación en los macrófagos. Para cumplir esa función, debe poder movilizarse desde el interior al exterior de la célula (“externalización”). La hepcidina, actuando sobre la ferroportina, regula tanto la absorción de hierro desde

la mucosa intestinal como su liberación desde los depósitos a la médula ósea para ser utilizado en la eritropoyesis. Al haber sobrexpresión de hepcidina, la ferroportina no es externalizada y queda retenida dentro de la célula, dificultando el pasaje del hierro a la circulación. Se sabe actualmente que esta patología es debida a mutaciones del gen *TMPRSS6* (serino proteasa transmembrana 6), que codifica a la matriptasa-2, una enzima de función desconocida que se expresa en hígado.

Los hallazgos más característicos de esta enfermedad son los siguientes:

- Anemia hipocrómica microcítica (generalmente hemoglobina < 9 g/dL)
- Volumen corpuscular medio (VCM) muy bajo (generalmente < 65 fL)
- Porcentaje de saturación muy bajo (generalmente <12%)
- Ferritina sérica normal o elevada
- Absorción intestinal de hierro alterada (evidenciada por la falta de mejoría hematológica luego del tratamiento con hierro oral)
- Utilización anormal del hierro (evidenciada por una respuesta terapéutica incompleta al hierro parenteral)
- Patrón de transmisión genética recesivo
- Niveles de hepcidina normales o elevados

La anemia no está presente desde el nacimiento sino que se va desarrollando rápidamente en los primeros meses de vida. El crecimiento y el desarrollo del niño son normales. La anemia es resistente al tratamiento con hierro por vía oral, y responde sólo parcialmente a la administración endovenosa, ya que el hierro contenido en los preparados inyectables es secuestrado por los macrófagos y va siendo liberado lentamente debido al bloqueo de la hepcidina. Para confirmar el diagnóstico previamente deben haber sido investigadas exhaustivamente y descartadas todas las otras causas más frecuentes de anemias microcíticas, ya sea por deficiencia de hierro, por enfermedades hereditarias (talasemias y hemoglobinopatías) o por mala utilización del hierro (anemia de la inflamación). El diagnóstico de certeza requiere la confirmación de la mutación en el gen *TMPRSS6*.

Hipotransferrinemia

Es un trastorno muy poco frecuente, de transmisión autosómica recesiva, caracterizado por niveles muy bajos o no detectables de transferrina, que lleva a manifestaciones tanto de deficiencia como de sobrecarga de hierro. Los pacientes habitualmente presentan anemia microcítica hipocrómica desde el nacimiento, junto con niveles extremadamente bajos de transferrina, porcentaje de saturación del 100%, ferritina sérica elevada, hepcidina disminuida y absorción de hierro aumentada. Debido a la ausencia de transferrina, el hierro es transportado a las células parenquimatosas por proteínas transportadoras alternativas.

Mutaciones del transportador de metales divalentes 1 (DMT1)

Es una patología muy poco frecuente, que se manifiesta como anemia hipocrómica microcítica desde el nacimiento, pudiendo requerir transfusiones desde los primeros años de vida. La anemia no responde al tratamiento con hierro oral ni parenteral. Los pacientes tienen niveles elevados de porcentaje desaturación y de ferritina. La sobrecarga de hierro se va desarrollando lentamente debido a la deficiencia de hepcidina.

Anemia sideroblástica congénita

Es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizado por la presencia en médula ósea de sideroblastos en anillo, originados por la acumulación de hierro en las mitocondrias perinucleares de los eritroblastos. En dos variantes de la enfermedad está afectada la síntesis del hemo: la de transmisión ligada al X, debida a mutaciones en la enzima ácido delta-aminolevulínico-sintetasa2 (*ALAS2*), y la forma autosómica recesiva secundaria a mutaciones en el *SLC25A38*, un potencial importador mitocondrial de glicina, que es esencial para la síntesis del ácido delta aminolevulínico (*ALA*). La anemia sideroblástica ligada al X es el prototipo de las anemias sideroblásticas congénitas. Sus principales hallazgos son:

- a) anemia microcítica hipocrómica con amplitud de distribución eritrocitaria (*ADEoRDW*) elevado, dimorfismo eritrocitario y presencia ocasional de cuerpos de Pappenheimer en sangre periférica;
- b) abundantes sideroblastos en anillo en médula ósea;
- c) respuesta clínica variable al tratamiento con piridoxina. También se pueden presentar manifestaciones de sobrecarga de hierro debidas a la eritropoyesis inefectiva crónica y severa que presentan.

La enfermedad suele manifestarse desde los primeros meses de vida, aunque puede también comenzar en la niñez tardía o incluso en los adultos.

Aceruloplasminemia

Es una rara enfermedad secundaria a mutaciones en la ceruloplasmina, una proteína esencial para la exportación de hierro desde los macrófagos, los hepatocitos y las neuronas. Los pacientes presentan anemia leve, bajo porcentaje de saturación, niveles bajos de cobre en suero, ferritina sérica elevada y ausencia de ceruloplasmina detectable en suero. Las concentraciones de hierro en hígado, páncreas y ganglios de la base están francamente elevadas. La triada clásica diagnóstica de esta patología se pone en evidencia recién en la mediana edad, e incluye degeneración retiniana, diabetes mellitus y trastornos neurológicos diversos (ataxia, temblores, depresión, trastornos cognitivos, etc.).

Trastornos de la hemoglobina

Los trastornos de la hemoglobina pueden ser causados por disminución de la síntesis de cadenas, por alteraciones en la estructura primaria de las mismas, por una asociación de ambos factores o por de sobreexpresión (**Tabla 15**).

Tabla 15. Trastornos de la hemoglobina.

	Cantidad Hb sintetizada	Estructura primaria
Talasemia	↓ o ausente	N
Hb estructural	Hb estructural	A
Hb talasémica	↓	A
Síndrome de sobreexpresión	↑	N

N normal; A anormal

Se debe sospechar el diagnóstico de trastorno de hemoglobina en las siguientes situaciones:

- Anemia microcítica hipocrómica persistente sin respuesta al tratamiento con hierro
- VCM y/o hemoglobina corpuscular media (HCM) disminuidos no atribuible a ferropenia
- Cuadro hematológico similar en familiares (padres, hermanos, abuelos, tíos, primos)
- Antecedentes familiares confirmados de talasemia (padres, hermanos, abuelos, tíos, primos)

Síndromes talasémicos

De acuerdo con el tipo de cadena de globina afectada, las talasemias se clasifican en α -, β -, γ -, o δ -talasemia, siendo las α y las β talasemias las de mayor importancia clínica. Si bien los síndromes talasémicos son patologías de distribución universal, su prevalencia es considerablemente más elevada en determinados grupos poblacionales. Así, en el sur de Italia y Grecia aproximadamente el 10% de la población es heterocigota para β -talasemia, subiendo esta prevalencia hasta 30% en Sicilia y algunas islas griegas. En el sudeste asiático (Tailandia, Malasia, etc.) la prevalencia es 20% de heterocigotas para α - (principalmente) o β -talasemias. En nuestro país no hay datos estadísticos específicos, pero se estima 1,5-2% de heterocigotas para β -talasemia. Se estima que 1,5% de la población mundial (80-90 millones de personas) es portadora de β -talasemia, con 60.000 casos nuevos nacidos por año. Sólo 100.000 pacientes con talasemia mayor en el mundo están registrados como vivos y recibiendo tratamiento, lo que indica que la mayoría de los niños que nacen con esta patología mueren a corta edad, muchas veces sin diagnóstico y en áreas del mundo en las que el tratamiento no es óptimo.

Para β -talasemia los genotipos posibles son heterocigota, homocigota o doble heterocigota, que se van a manifestar fenotípicamente como talasemia mayor, talasemia menor o talasemia intermedia (**Figura 7**).

Las principales características de los distintos cuadros clínicos se muestran en la **Tabla 16**.

Figura 7. Correlación general entre genotipo y fenotipo en β -talasemia. El cuadro clínico dependerá de la/s mutación/es de base y otros modificadores.

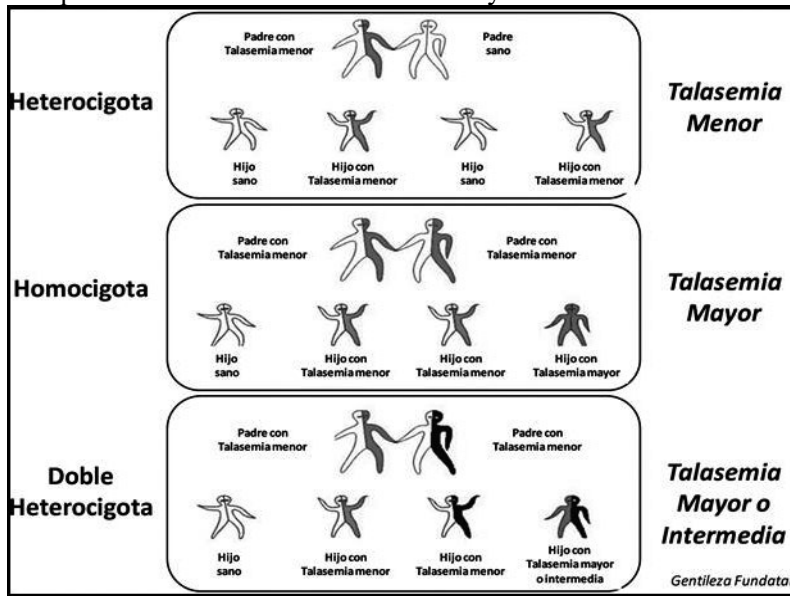
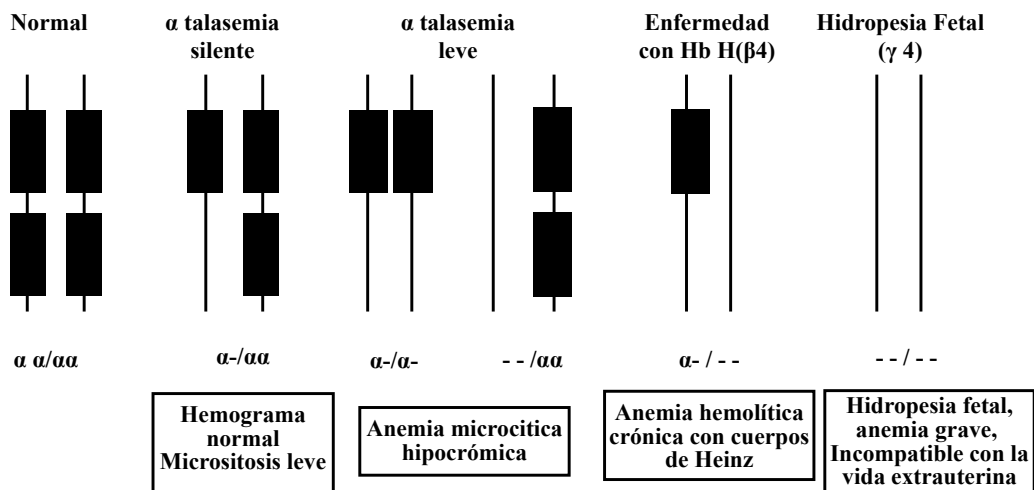


Tabla 16. Cuadros clínicos (fenotipos) de β -talasemia.

- > Talasemia menor
 - Anemia leve a moderada o asintomático
- > Talasemia mayor
 - Anemia severa (hemoglobina <7,5 g/dL)
 - Presentación antes de los 2 años (generalmente antes de los 12 meses)
 - Requerimiento transfusional periódico y muy frecuente
 - Requiere tratamiento quelante continuo
 - Compromiso multisistémico por sobrecarga de hierro transfusional
- > Talasemia intermedia
 - Anemia moderada a severa (Hb >7,5 g/dL)
 - Presentación después de los 2 años
 - Requerimiento transfusional ocasional
 - Esplenomegalia progresiva que suele requerir esplenectomía

Para α -talasemia la expresión clínica difiere según la cantidad de alelos anormales heredada, variando desde el portador asintomático hasta la forma homocigota incompatible con la vida (**Figura 8**). Las formas que se manifiestan con anemia microcítica son la alfa talasemia leve y la enfermedad con Hb H; los portadores de alfa talasemia silente suelen tener sólo disminución de VCM y/o HCM.

Figura 8. Correlación entre genotipos deletorios y fenotipos en α -talasemia



Hemoglobinopatías estructurales

Las hemoglobinas anormales con trascendencia clínica se muestran en la **Tabla 17**. Para el diagnóstico diferencial de anemias microcíticas sólo se deben considerar aquéllas que se expresan con fenotipo talasémico.

Tabla 17. Hemoglobinopatías estructurales de importancia clínica.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Síndromes por hemoglobina S <ul style="list-style-type: none"> • Heterocigota • Homocigota • Doble heterocigota con otra hemoglobinopatía ➤ Hemoglobinas inestables <ul style="list-style-type: none"> • Anemia congénita con cuerpos de Heinz ➤ Hemoglobinas con afinidad anormal por el oxígeno <ul style="list-style-type: none"> • Alta afinidad: eritrocitosis familiar • Baja afinidad: cianosis familiar ➤ Hemoglobinas M <ul style="list-style-type: none"> • Cianosis familiar ➤ Hemoglobinopatías talasémicas <ul style="list-style-type: none"> • Fenotipo β-talasemia • Hemoglobina Lepore • Hemoglobina E • Otras (Indianápolis, Geneve, etc.) • Fenotipo α-talasemia • Hemoglobina Constant Spring, etc. |
|---|

En Argentina la más frecuente, dentro de su rareza, es la hemoglobina (Hb) Lepore. En su forma heterocigota el hemograma es similar a una β -talasemia menor, y la electroforesis de hemoglobina a pH alcalino revela una banda anormal de Hb Lepore, que representa 5-15% de la hemoglobina total, y que corre a la altura de la Hb S. La prueba de falciformación es negativa. Las formas homocigota o doble heterocigota (Hb Lepore/ β -talasemia) se manifiestan fenotípicamente como talasemia mayor o intermedia.

La Hb E es de muy alta prevalencia en el sudeste asiático. Los pacientes son asintomáticos o sólo presentan anemia leve. En su forma heterocigota el hemograma es normal o similar a una β -talasemia menor, y la electroforesis de hemoglobina revela una banda anormal de Hb E que representa aproximadamente 30% de la hemoglobina total. En su forma homocigota el hemograma revela además 20-80% de dianocitos y células irregularmente contraídas, y la electroforesis de hemoglobina muestra ausencia de Hb A, con un porcentaje de Hb E + A2 de 85-99%, siendo el remanente Hb F.

Diagnóstico de trastornos de la hemoglobina

El diagnóstico de un trastorno de hemoglobina requiere de una combinación de técnicas de laboratorio, que deben ser interpretadas en el contexto de la edad y sexo del paciente, de su historia personal, de sus antecedentes familiares y de su origen étnico. El estudio de laboratorio incluye los siguientes métodos:

- Hemograma: la hemoglobina está generalmente 2-3 g/dL por debajo del valor normal, aunque puede ser normal. El recuento de eritrocitos es elevado, mientras que el VCM y la hemoglobina corpuscular media (HCM) están disminuidos. La morfología eritrocitaria muestra hipocromía, microcitosis, dianocitos a veces, policromatofilia y punteado basófilo.
- Electroforesis de hemoglobina: identifica las bandas correspondientes a hemoglobinas normales (A, A₂ y F) y anormales (S, C, Lepore, etc.). En β -talasemia se observa aumento de la banda correspondiente a la Hb A₂. En α -talasemia la electroforesis es normal. El método habitualmente se realiza en medio alcalino. Frente a la aparición de una banda anormal, se debe realizar también en medio ácido para poder identificar la misma con mayor precisión.
- Cuantificación de Hb A₂: se puede realizar por distintos métodos (columna de intercambio iónico, electroforesis capilar, etc.). Valores superiores a 3,5% son confirmatorios de β -talasemia; típicamente están entre 4-6%, aunque pueden llegar raramente hasta 8%. En α -talasemia el dosaje de Hb A₂ es normal o bajo.
- Cuantificación de Hb F: se puede realizar por distintos métodos. Se observan valores elevados en menos del 30% de los casos de β -talasemia, pero también se pueden ver en otras patologías menos frecuentes (persistencia hereditaria de hemoglobina fetal y otras).

- Prueba de falciformación (“*sickling*”): se basa en la característica que presentan los hematíes con Hb S de adoptar una forma falciforme frente a condiciones de hipoxia. Es positiva en los síndromes de Hb S.
- Tinción con azul brillante de cresilo: esta tinción supravital se utiliza para la búsqueda de Hb H (tetrámero de cadenas β), que se desnaturaliza en presencia del azul brillante formando cuerpos redondeados característicos (“pelota de golf”). Estos cuerpos se encuentran en porcentaje variable (5-50%) en la enfermedad por Hb H; en portadores de alfa talasemias leves los porcentajes suelen ser más bajos (1:1.000 a 1:10.000/eritrocitos).
- Pruebas para hemoglobinas inestables las más utilizadas son la prueba del isopropanol (Carrell&Kay) y la prueba de estabilidad térmica. Son positivas en muchas variantes de hemoglobinas inestables, pero no en todas.
- Estudio molecular: el estudio molecular de las cadenas α y β permite identificar la mutación que origina el trastorno, tanto en talasemias como en hemoglobinopatías estructurales. Actualmente es el método de elección utilizado para el diagnóstico de α -talasemia. En β -talasemia se debe solicitar básicamente frente a los casos en que han dado resultados dudosos las pruebas convencionales o en situaciones que requieran diagnóstico prenatal de la patología. En el caso de las hemoglobinopatías estructurales es conveniente realizarlo siempre para confirmar el diagnóstico sin margen de error.
- Estudio del estado del hierro: el estudio de trastornos de hemoglobina debe siempre incluir la evaluación del estado del hierro (ferremia, capacidad total de transporte, porcentaje de saturación y ferritina), ya que su deficiencia puede llevar a dosajes de Hb A₂ falsamente normales.

El diagnóstico correcto de un trastorno de hemoglobina implica como una de sus finalidades principales la de dar un consejo genético adecuado sobre la forma de herencia y el riesgo de tener hijos afectados con las formas graves de la enfermedad, como así también evitar tratamientos innecesarios al niño.

Diagnóstico diferencial de anemias microcíticas

En la **Tabla 18** se muestran los diagnósticos diferenciales de anemias microcíticas según los resultados de los distintos métodos utilizables.

Tabla 18. Diagnóstico diferencial de anemias microcíticas

Estudio	Anemia ferropénica	Anemia de la inflamación	Beta talasemia heterocigota	Alfa talasemia	Anemia sideroblástica	IRIDA*	Anemia de la inflamación + déficit de Fe	Síndromes talasémicos + déficit de Fe
Ferremia	D	N/D	N	N	A	D	D	D
Capacidad total de transporte	A	N/D	N	N	N/D	N/A	N/A	A
Porcentaje de saturación	D	N/D	N	N	A	D	D	D
Ferritina sérica	D	A	N	N	A	N	N/A	D
Receptores solubles de transferrina	A	N	A	A	A	N/A	A	A
Protoporfirina libre eritrocitaria	A	N	N	N	N	N	A	N/A
Hemoglobina A ₂	N/D	N	A	N/D	N	N	N/D	N/D
Hemoglobina F	N	N	N/A	N	N	N	N	A/N/D
Hemosiderina en médula ósea	D	N/A	N	N	A	D	D	D
Prueba terapéutica	+	-	-	-	-	-	-/+	-/+

N: normal; D: disminuido; A: aumentado; IRIDA: Siglas en inglés de “Iron Refractory Iron Deficiency Anemia” (Anemia por deficiencia de hierro refractaria al hierro)

Bibliografía

- Bain BJ. Haemoglobin and the genetics of haemoglobin synthesis. En: Haemoglobinopathy Diagnosis. Bain BJ (ed). Massachusetts, Blackwell Publishing, 2006,p.1.
- Bottomley SS. Congenital sideroblastic anemias. *Curr Hematol Rep.* 2006; 5:41.
- Bain BJ. The α , β , δ , and γ thalassaemias and related conditions. En: Haemoglobinopathy Diagnosis. Bain BJ (ed). Massachusetts, Blackwell Publishing, 2006,p.63.
- Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, Aydinok Y, Pearson HA, Hartman KR et al. Mutations in TM-PRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet* 2008; 40:569.
- Finberg KE. Iron-refractory iron deficiency anemia. *Semin Hematol.* 2009; 46:378.
- Andrews NC, Ullrich CK, Fleming MD. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. En: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Thomas Look A, Fisher DE, Lux SE (eds). Philadelphia, Saunders Elseviere, 2009,p.521.
- Bain BJ, Wild BJ, StephensAD, Phelan LA. Variant Haemoglobins:A Guide to Identification.Wiley – Blackwell, 2010.
- Camaschella C, Poggiali E. Inherited disorders of iron metabolism. *Curr Opin Pediatr.* 2011; 23:14.
- Weatherall DJ. The challenge of haemoglobinopathies in resource-poor countries. *Br J Haematol.* 2011;154:736.
- Wild BJ, Bain BJ. Investigation of abnormal haemoglobins. En: Bain BJ, Bates I, Laffan MA, Mitchell Lewis S (eds): Dacie and Lewis Practical Haematology. Londres, Elsevier, 2011. p.301.
- Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet.* 2012; 379:373.
- Old J, Angastiniotis M, Eleftheriou A, Galanello R, Harteveld CL, Petrou M et al (eds). Prevention of Thalassaemias and Other Haemoglobin Disorders. Thalassaemia International Federation, 2013. p.136.
- Feliu Torres A, Eandi Eberle S. Trastornos de la hemoglobina. En: Donato H, Rapetti MC, Crisp RL (eds). Anemias en Pediatría. Buenos Aires: Ed. Journal; 2014.p.165.
- Donato H, Rapetti MC, Crisp RL, Buys MC. Anemia ferropénica y trastornos hereditarios del metabolismo del hierro. En: Donato H, Rapetti MC, Crisp RL (eds). Anemias en Pediatría. Buenos Aires: Ed. Journal; 2014.p.35.
- Thom CS, Dickson CF, Olson JS, Gell DA, Weiss MJ. Normal and abnormal hemoglobins. En:Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Thomas Look A, Lux SE, Nathan DG (eds). Nathanand Oski's. Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015. p.630.

2.3. Anemia ferropénica en el adulto

Componente ferropénico: en esta deficiencia se reconocen tres etapas de severidad progresiva, a saber:

- 1) ferropenia latente o subclínica,
- 2) eritropoyesis ferropénica y
- 3) anemia ferropénica

La deficiencia de hierro en algunos grupos de riesgo particulares como los ancianos, las embarazadas y los pacientes en diálisis, obliga a reconsiderar los niveles de corte de los parámetros de laboratorio para definir la deficiencia de hierro.

Diagnóstico

Sospecha clínica

A partir del interrogatorio: marcada sintomatología asténica, balance negativo de hierro (ingesta vs pérdidas)

A partir del hemograma: anemia microcítica hipocrómica (especialmente si el ADE está elevado)

Confirmación bioquímica: ferremia baja, capacidad de transporte aumentada, % de saturación francamente disminuido, ferritina sérica baja. Eventualmente medulograma con coloración de Perls (hemosiderina y sideroblastos negativos) y receptor soluble de transferrina aumentado (ver Tabla 18. "Diagnósticos diferenciales").

Prueba terapéutica positiva (patrón oro): corrección de valores e índices eritrocíticos al corregir el balance negativo de hierro.

Estadificación (ver Tabla 19)

- ferropenia latente: sólo evidencia de depósitos de hierro disminuidos: ferritina baja, hemosiderina disminuida o ausente en médula ósea.
- eritropoyesis ferropénica: evidencia de aporte de hierro insuficiente para la síntesis de hemoglobina (saturación de la transferrina disminuido, protoporfirina eritrocitaria libre aumentada, sideroblastos negativos) pero con valores eritrocíticos normales.
- anemia ferropénica: disminución de los valores eritrocíticos
- ferropenia relativa: este concepto se refiere a una disponibilidad escasa de hierro para una eritropoyesis francamente aumentada por efecto de agentes estimulantes de la eritropoyesis pese a una cantidad de hierro normal en depósitos.

Tabla 19. Secuencia de depleción de hierro.

Prueba	Estadio I	Estadio II	Estadio III
	Depleción de depósitos	Eritropoyesis ferropénica	Anemio ferropénica
Hemoglobina	N	N	D
Volmuen corpuscular medio	N	N	D
Ferremia	N	D	D
Porcentaje de saturación	N	D	D
Protoporfirina libre eritrocitaria	N	N	A
Ferritina sérica	D	D	D
Hemosiderina	D	D	D

N: normal; D: disminuido; A: aumentado

Situaciones diagnósticas especiales

Ferremia normal: es un dato de poco peso ya que puede tener mucha variabilidad analítica, tanto por la toma de la muestra como por su procesamiento. Por el contrario la capacidad total de saturación, indicativo de la aidez del organismo por el hierro, es un dato muy significativo, tanto si está aumentado (componente ferropénico) como si está en valores normales-bajos (típicamente en componente inflamatorio).

Ferritina normal o aumentada: la inflamación es la causa más frecuente del aumento de ferritina en la práctica clínica, por lo que una ferritina normal o alta no descarta el componente ferropénico. En caso de patología inflamatoria evidente se proponen valores de corte más altos.

Frente a un perfil de hierro dudoso la presencia de sintomatología asténica o de microcitosis son altamente sugestivas de ferropenia.

El paciente que recae después de la interrupción de un tratamiento exitoso con hierro va a bajar sus valores eritrocíticos (anemia) más o menos rápidamente, pero va a tardar meses en disminuir sus índices eritrocíticos (microcitosis)

Diagnóstico diferencial (ver Tabla 18)

Anemia de los procesos crónicos

- Anemia leve-moderada, normocítica o ligeramente microcítica. Reticulocitos bajos.
- Ferremia baja. Capacidad de transporte baja (importante). % de saturación de transferrina normal o ligeramente disminuido. Ferritina alta.
- En caso de duda prueba terapéutica con hierro oral o mejor parenteral.

Talasemia menor

- Anemia leve o moderada pero francamente microcítica (en anemia ferropénica el descenso de los valores eritrocíticos es generalmente paralelo al de los índices)
- Hemogramas anteriores con Hb y VCM reiteradamente semejantes. Hemogramas previos con VCM normal descartan talasemia.
- Morfología eritrocitaria semejante pero con presencia de punteado basófilo.
- Presencia de talasemia en otros familiares.

Diagnóstico etiológico

Se debe identificar la causa del balance negativo de hierro:

- Aporte de hierro insuficiente para cubrir requerimientos basales: mala alimentación, dieta vegetariana, etc.
- Malabsorción: descartar enfermedad celíaca especialmente si prueba terapéutica con hierro oral negativa y con hierro parenteral positiva.
- Pérdidas (evidentes u ocultas): digestivas, proctológicas, ginecológicas, urinarias, nasales, pulmonares, etc.
- Requerimientos aumentados: embarazos (especialmente seguidos). Inicio de tratamiento con cobalamina o folatos (ej.: anemia perniciosa) o eritropoyetina (IRC)

Tratamiento

Revertir el balance negativo de hierro y convertirlo en positivo. Toda ferropenia, cualquiera sea su estadio, debe ser corregida.

- Solucionar la causa etiológica
- Mejorar el aporte de hierro hemínico de los alimentos (carnes, etc.)
- Mediar con hierro:
 - oral (de elección): comprimidos de sales ferrosas (sulfato, succinato, fumarato, etc., en general con 60 mg de hierro elemental por comprimido), jarabe o gotas: 60 - 120 mg de hierro elemental por día o día por medio tomado lejos de las comidas junto con ácido ascórbico (jugo cítrico) para favorecer su absorción
 - intramuscular: hierro dextrán de bajo peso molecular al 5%, ampollas con 100 mg de hierro elemental, intramuscular profundo hasta 3 veces por semana.
 - endovenoso:
 - hierro sacarosa o hierro sacarato, ampollas de 5 ml con 100 mg de hierro elemental. Administrar 1-2 ampollas endovenoso directo a velocidad no mayor de 1 mL/minuto o en goteo a 40 gotas/minuto de una dilución de 1 mL/20 ml de solución fisiológica. Dosis hasta 100-200 mg de hierro elemental 1-2 veces por semana.
 - hierro isomaltósido, ampollas de 5 o 10 mL con 100 mg de hierro por mL. Puede administrarse en 100-200 mg hasta 3 veces por semana diluido en 100-20 mL de solución de cloruro de sodio a una velocidad de hasta 50 mg de hierro por minuto, o en dosis de hasta 20 mg/Kg en infusión endovenosa a pasar en una hora.
 - hierro carboximaltosa, ampollas de 10 ml con 500 mg de hierro elemental. Administrar 1-2 ampollas (hasta 15 mg de hierro/Kg de peso) en goteo de no menos de 15 minutos por ampolla de una dilución

no menor de 2 mg de hierro/ml (diluir en no más de 250 mL de solución de ClNa 0,9%). Si es necesario repetir la aplicación dejar pasar por lo menos una semana. En anemias moderadas-severas en general se requiere un total de 500 mg de hierro por cada 20 Kg de peso del paciente.

Indicaciones del hierro parenteral

- Intolerancia al hierro oral
- Sospecha o existencia de enfermedad digestiva alta que desaconseje la administración de hierro oral
- Necesidad de corregir valores eritrocíticos en tiempo parenteral (por ejemplo: cirugía prevista a la brevedad) a fin de no demorar la mejoría por eventual intolerancia o incumplimiento del tratamiento por vía oral.
- Componente ferropénico severo.

Hierro intramuscular

- Ventajas: fácil administración en el paciente ambulatorio, económicamente más barato que el endovenoso.
- Desventajas: aplicación dolorosa, con tatuaje residual si la administración no fue estrictamente intramuscular o hubo reflujo hacia celular subcutáneo.

- Hierro endovenoso

- Ventajas: buena tolerancia, no reacciones alérgicas con hierro sacarato o carboximaltosa, administración rápida de altas dosis de hierro. Puede ser más efectivo que el hierro intramuscular en eritropoyesis ferropénicas debidas a hiperhepcidinemia.
- Desventajas: el paciente ambulatorio requiere internación en Hospital de Día, alto costo económico. El hierro dextrán requiere prueba de sensibilidad previa.

Respuesta al tratamiento

La prueba terapéutica es el patrón oro en anemia ferropénica. Una anemia ferropénica tiene que corregir valores e índices eritrocíticos con el tratamiento adecuado. Es lícito en ciertas circunstancias iniciar el tratamiento con hierro oral o parenteral aún sin tener confirmación del componente ferropénico, pero en todos los casos es necesario confirmar la respuesta completa al tratamiento:

- a los 2-4 días: aumento de la HCM reticulocitaria
- antes de la semana: mejoría de los síntomas
- a la semana (6° día en las personas jóvenes, 8° día en los ancianos): pico reticulocitario
- a las 3-4 semanas: mejoría de los valores eritrocíticos
- a los 2-3 meses: mejoría de los índices eritrocíticos
- entre 3-12 semanas: presencia de doble población eritrocitaria (microcítica en descenso, normocítica en ascenso) evidenciable por frotis o histograma de glóbulos rojos.
- a los 4 meses: corrección total de valores e índices eritrocíticos.

Situaciones especiales a los 3-4 meses

- Mejoría o corrección de índices pero mejoría parcial o nula de valores eritrocíticos: anemia ferropénica con reposición insuficiente de hierro por pérdidas persistentes importantes (persiste evidencia de componente ferropénico: ferremia baja y especialmente transferrina aumentada; en este caso continuar ferropatía a mayor dosis) o presencia concomitante de anemia de los procesos crónicos (transferrina baja).
- Mejoría parcial de valores pero mejoría prácticamente nula de índices eritrocíticos: anemia ferropénica (por algo mejoraron los valores), continuar el tratamiento con hierro, e investigar un posible componente talasémico.
- Mejoría mínimo o nula de valores e índices eritrocíticos: elevación de la hemoglobina en menos de 1 g/dL luego de 60 mg diarios de hierro elemental por 60 días. Evaluar:
- Incumplimiento parcial o total del tratamiento con hierro oral
 - Indicar hierro parenteral (intramuscular o endovenoso en Hospital de Día)
 - Refractoriedad al hierro oral pero con respuesta al hierro parenteral (intra- muscular o endovenoso).

Pensar en malabsorción:

- enfermedad celíaca:

- presente en 4-6 % de pacientes con anemia refractaria al hierro oral.

- el 100 % de los pacientes con enfermedad celíaca presentan refractariedad al hierro oral.
- evaluar con:
 - IgA anti transglutaminasa (negativa en casos leves).
 - interconsulta a Gastroenterología (biopsia yeyunal, dieta libre de gluten: prueba terapéutica).
- gastritis autoinmune (gastritis atrófica):
 - presente en 20-27 % de pacientes con anemia refractaria al hierro oral.
 - evaluar con:
 - gastrina sérica.
 - anticuerpos anti célula parietal (poco específico) o anti factor intrínseco (especialmente bloqueantes).
 - video endoscopia alta y biopsia gástrica.
- infección por *H. pylori*
 - presente en más del 50 % de pacientes con anemia refractaria al hierro oral.
 - entre 64 y 75 % de los pacientes curan con la erradicación del *H. pylori*.
 - evaluar con video endoscopia alta y biopsia gástrica, anticuerpos anti *H. pylori*, prueba de la ureasa.
- gastrectomía o cirugía bariática (by-pass o manga).
- hipotiroidismo no tratado
- Refractariedad al hierro oral y (al menos parcialmente) parenteral.

Salvo IRIDA las demás cursan con aumento del hierro de depósito. Pensar en:

- anemias hieorrrestringidas:
 - por exceso de hepcidina:
 - anemia de los procesos crónicos.
 - IRIDA (anemia ferropénica refractaria al hierro). Ver tabla 8, página 13.
 - por déficit de transporte:
 - aceruloplasminemia.
 - deficiencia de DMT1.
 - hipotransferrinemia.
 - anemias sideroblásticas hereditarias:
 - autosómicas recesivas por mutaciones en
 - SLC25A38
 - GLRX5
 - ABC7
 - ligadas al X:
 - XLSA
 - XLSA con ataxia

Tratamiento de mantenimiento

Una vez corregidos valores e índices eritrocíticos continuar tratamiento medicamentoso a dosis más bajas durante aproximadamente 3 meses a fin de llenar los depósitos de hierro. Luego suspender y controlar recaídas. Situaciones especiales:

- Las pérdidas continúan: seguir tratamiento con hierro acorde con la intensidad y duración de las pérdidas. A veces el tratamiento de reposición puede ser de larga duración (hipermenorreas premenopáusicas, Rendu Osler, proctorragias con rechazo de la cirugía, hernia hiatal, etc.)
- La causa etiológica se corrige plenamente (causa de la pérdida corregida, aporte ahora adecuado de hierro hemínico, comienzo de dieta libre de gluten, etc.): puede interrumpirse precozmente el tratamiento de mantenimiento asumiendo que a partir de la solución del problema el balance ahora positivo de hierro va a ser suficiente para terminar de llenar los depósitos, con el objetivo de verificar precozmente eventual recaída y sospechar en tal caso existencia de otra causa etiológica aún no detectada.

Bibliografía

- Del Vecchio L, Locatelli F. Clinical practice guidelines on iron therapy: A critical evaluation. Hemodial

- Int. 2017 Jun;21Suppl1:S125-S131. PMID:28436206.
- De Franceschi L, Iolascon A, Taher A, Cappellini MD. Clinical management of iron deficiency anemia in adults: Systemic review on advances in diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med.* 2017 Jul;42:16-23. PMID: 28528999.
 - Breymann C, Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017 Dec 8;2017(1):152-159. PMID: 29222250.
 - Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency beyond erythropoiesis: should we be concerned? *Curr Med Res Opin.* 2018 Jan;34(1):81-93. PMID: 29050512.
 - Kiss JE, Vassallo RR. How do we manage iron deficiency after blood donation? *Br J Haematol.* 2018 Jun;181(5):590-603. PMID: 29767836.
 - Bhandari S, Pereira DIA, Chappell HF, Drakesmith H. Intravenous Irons: From Basic Science to Clinical Practice. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018 Aug 27;11(3). PMID: 30150598.
 - Powers JM, O'Brien SH. How I approach iron deficiency with and without anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Nov 4:e27544. PMID: 30393941.
 - Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2018 Nov 6. PMID: 30401704.
 - Hanna M, Fogarty M, Loughrey C, Thompson A, Macartney C, Thompson A, McNaughten B. How to use... iron studies. *Arch Dis Child EducPract Ed.* 2018 Dec 1. PMID: 30504447.

3. Anemia de la inflamación

Concepto

La anemia de los procesos crónicos es una anemia generalmente leve, a veces moderada, normocítica, que se instala en el contexto de patologías autoinmunes (artritis reumatoidea), infecciosas (SIDA) o neoplásicas. El común denominador es el componente inflamatorio, por lo que varios autores la denominan anemia de las inflamaciones.

Fisiopatología

Dos son sus mecanismos patogénicos principales, ya que la hiperhemólisis juega un rol mínimo y generalmente no detectable:

- freno de la eritropoyesis: tanto por una menor producción de eritropoyetina inducida por interleuquina-1 y por factor de necrosis tumoral-alfa, como por una menor respuesta de los precursores eritroides al interferón gamma y a
- secuestro del hierro: por el aumento de expresión de la hepcidina regulada por la interleuquina-6, la ferroportina es internalizada y degradada en las células que la expresan, principalmente enterocitos y macrófagos, impidiendo la exportación del hierro desde estas células hacia el plasma. Además la lactoferrina liberada por los neutrófilos va a captar con gran avidez el hierro sérico y entregarlo a los macrófagos, donde la síntesis de ferritina (reactante de fase aguda) va a estar aumentada para almacenar este hierro en depósito.

El freno de la eritropoyesis es el mecanismo patogénico fundamental de la anemia, pero el secuestro del hierro es el que aporta los datos bioquímicos básicos necesarios para su diagnóstico. No siempre ambos mecanismos están presentes en un paciente, por lo que no es infrecuente encontrar un paciente con freno eritropoyético inflamatorio con perfil de hierro normal, o un paciente con perfil de hierro propio de componente inflamatorio pero con valores eritrocíticos y recuento de reticulocitos normales.

Diagnóstico

El diagnóstico de la anemia de los procesos crónicos habitualmente es de descarte, a veces avalado por un perfil de hierro típico (secuestro del hierro, ver tabla 18) que combina:

1. Una cantidad de hierro de depósito no disminuida: transferrina normal o baja (dato éste último muy importante), ferritina normal o aumentada, hemosiderina en médula ósea normal o aumentada con
2. Una falta de hierro disponible en los eritroblastos para la síntesis de hemoglobina: ferremia baja pero con porcentaje de saturación de la transferrina normal o ligeramente disminuido, protoporfirina eritrocitaria libre aumentada, sideroblastos negativos en médula ósea

Tratamiento

No requiere tratamiento específico, sí el de la enfermedad de base. En determinadas circunstancias puede administrarse eritropoyetina conjuntamente con hierro. Evaluar causas y necesidades multifactoriales en las diferentes patologías de base.

Bibliografía

- Weiss G. Anemia of Chronic Disorders: New Diagnostic Tools and New Treatment Strategies. *Semin Hematol.* 2015 Oct;52(4):313-20. PMID: 26404443.
- Wang CY, Babitt JL. Hpcidin regulation in the anemia of inflammation. *Curr Opin Hematol.* 2016 May;23(3):189-97. PMID: 26886082.
- Ganz T. Iron and infection. *Int J Hematol.* 2017 nov 16. PMID: 29147843.
- Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol.* 2017 Nov 1;29(9):401-409. PMID: 28541437.
- Ganz T. Iron and infection. *Int J Hematol.* 2018 Jan;107(1):7-15. PMID: 29147843.
- Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood.* 2018 Nov 6. PMID: 30401705.

4. Hemoglobinopatías

Las hemoglobinopatías constituyen alteraciones de la síntesis de las cadenas de globinas tanto cuantitativas (síndromes talasémicos o por sobreexpresión), como cualitativas (hemoglobinopatías estructurales) o combinación de ambas (hemoglobinopatías talasémicas). Tabla 15.

A) Síndromes talasémicos y hemoglobinopatías talasémicas. Son hemoglobinopatías hereditarias con déficit cuantitativo de la síntesis de cadenas de globina. En las hemoglobinopatías talasémicas, además del déficit cuantitativo, el defecto genético determina alguna modificación de la estructura primaria de la cadena de globina. El cuadro clínico es generalmente leve en los pacientes heterocigotas, y moderado o severo en los pacientes homocigotas o dobles heterocigotas y guarda relación directa con el grado de desequilibrio entre la cantidad de cadenas alfa y beta sintetizadas.

Clasificación y cuadros clínicos

1) **Según la cadena de globina sintetizada deficientemente** las talasemias se clasifican en beta, alfa, delta-beta, delta, gamma, gamma-delta-beta, etc.

- Beta-talasemia: se deben principalmente a mutaciones puntuales. Genotipos β^+ o β^0 según que se sintetice una cantidad disminuida o nula respectivamente de beta globina a partir del alelo defectuoso.
 - Talasemia menor: habitualmente heterocigota. Anemia microcítica leve, generalmente asintomática.
 - Talasemia intermedia: resultado de bases moleculares heterogéneas. Anemia leve/severa, generalmente no transfusión dependiente.
 - Talasemia mayor: β^+/β^0 , β^0/β^0 , etc. Anemia severa, transfusión dependiente.
- Alfa-talasemia: dado que existen 4 copias de genes alfa (genotipo normal: $\alpha\alpha/\alpha\alpha$) y que las alfa talasemias son frecuentemente delecionales, se las suele clasificar según el número de genes funcionantes: genotipos α^+ ($-\alpha$) o α^0 ($--$) según que se sintetice una cantidad disminuida o nula respectivamente de alfa globina a partir del alelo defectuoso:
 - $-\alpha/\alpha\alpha$ alfa talasemia silente
 - $--/\alpha\alpha$ o $-\alpha/-\alpha$ alfa talasemia leve
 - $--/-\alpha$ enfermedad con hemoglobina H
 - $--/--$ hidropesía fetal con hemoglobina Bart's

Rara vez el defecto en alfa talasemias es mutacional ($\alpha T\alpha/\alpha\alpha$) con severidad clínica ligeramente mayor que el genotipo α^+ .

- Delta-beta-talasemia: anemia leve, microcítica e hipocrómica.
- Delta-talasemia: sin importancia clínica.
- Gamma-talasemia: genotipos γ^+ o γ^0 , con importancia clínica sólo en el feto.
- Gamma-delta-beta-talasemia: muy poco frecuente.

2) **Según la severidad del cuadro clínico** los síndromes talasémicos se clasifican en:

- leves: talasemia menor, alfa talasemia silente, portador alfa talasemia, delta-beta talasemia, etc.
 Toda anemia leve francamente microcítica sin evidencia de componente ferropénico ni presencia de esquistocitos debe hacer pensar en un síndrome talasémico leve.
- severos: - talasemias no transfusión dependientes: talasemia intermedia, enfermedad con hemoglobina H
 - talasemias transfusión dependientes: talasemia mayor, hidropesía fetal con hemoglobina Bart's, etc.)

B) Hemoglobinopatías estructurales. Generalmente se deben a mutaciones puntuales con sentido equivoco que determinan el remplazo de un aminoácido por otro. Según el defecto funcional que determine se pueden presentar distintos cuadros clínicos:

- Drepanocitosis (síndromes por Hb S): ver ítem 4.5.1
- Hemoglobinopatías inestables: ver ítem 4.5.2
- Hemoglobinopatías con afinidad alterada (aumentada o disminuida) por el oxígeno
- Hemoglobinopatías M
- Hemoglobinopatías asintomáticas

4.1. Síndromes talasémicos leves

Tabla 20. Síndromes talasémicos leves (pacientes heterocigotas)

Síndrome talasémico	Fenotipo (adulto)			Genotipo	Base molecular	
	VCM	Hb A ²	Hb F		Delección	Mutación
β tal	D	A	N	$\beta^+\beta^0$	+	+++
α tal	D/N	D/N	N	$\alpha^+\alpha^0$	+++	+
$\delta\beta$ tal	D	D/N	A	$(\delta\beta)^0(\delta\gamma\delta\beta)^0$	+	--
δ tal	N	D	N	$\delta^+\delta^0$	+	++
γ tal	N	N	D	γ^0	+	--
$\gamma\delta\beta$ tal	D	D	D	$(LCR\ \gamma\delta\beta)^0$ $(LCR)^0$	+	--
PHHF (*)	N N	N N	A muy A	$(\delta\beta)^0$	-- +	+ +

N: normal A: aumentado D: disminuido LCR: locus control región () PHHF (persistencia hereditaria de hemoglobina fetal): no es un síndrome talasémico ya que no hay desequilibrio en la síntesis de cadenas(-VCM normal).*

4.1.1 Beta-talasemia menor

- Descenso leve de valores (Hb y Hto) y franco de índices eritrocíticos (VCM, HCM) (diferente de la anemia ferropénica de instalación progresiva donde el descenso de valores es paralelo al de índices eritrocíticos).
- Morfología eritrocitaria típica: anisocitosis, microcitosis, hipocromía, ovalocitos, punteado basófilo.
- Perfil de hierro normal.
- Electroforesis de hemoglobina: hemoglobinas A y A₂ con cuantificación de Hb A₂ mayor de 3.5 %.
- Estudio familiar positivo.

Comentarios

El diagnóstico de β -talasemia menor surge del conjunto de criterios citados previamente, pero no siempre el cuadro es típico o están presentes todos los criterios:

- El estudio familiar es de fundamental importancia no sólo para confirmar que hay un componente hereditario en la anemia del propósito, sino también para verificar que todos los portadores del defecto genético en la familia comparten un cuadro clínico y bioquímico muy semejante. De no ser así habrá que investigar qué factores hereditarios o adquiridos agregados son responsables de la heterogeneidad.
- Hay genotipos β^+ o β^{++} que determinan cuadros clínicos prácticamente silentes, con valores e índices eritrocíticos y cuantificación de hemoglobina A₂ apenas alterados o incluso en rango normal. Aquí el estudio familiar es fundamental y el diagnóstico definitivo generalmente debe hacerse por estudio genético. **Cabe destacar la importancia del estudio molecular en parejas en las cuales uno o ambos tienen diagnóstico de β -talasemia menor, para consejo genético.**
- La coexistencia de componente ferropénico puede confundir el diagnóstico de β -talasemia menor al modificar la relación entre valores e índices eritrocíticos y disminuir la intensidad del punteado basófilo o la elevación de la hemoglobina A₂. En este caso habría primero que corregir la ferropenia y repetir luego los estudios específicos. En situaciones confusas una prueba terapéutica con hierro puede despejar muchas dudas.
- En caso de que la sospecha de componente talasémico sea alta pero la cuantificación de hemoglobina A₂ no esté elevada se puede sospechar: a) la co-existencia de componente ferropénico que corresponde diagnosticar y eventualmente tratar, b) beta talasemia silente, como se mencionó precedentemente, c) delta-beta talasemia (en este caso con elevación de la HbF) o d) alfa talasemia silente o leve. El valor de hemoglobina A₂ puede ser orientador en este caso, ya que un valor más cercano al límite superior que inferior va a ser sugestivo de β -talasemia menor, pero la inversa va a hacer pensar en alfa talasemia o en componente ferropénico importante.

- En caso de una anemia microcítica hipocrómica con banda anómala en la electroforesis de Hb, puede corresponder a una hemoglobinopatía talasémica por Hb Lepore (banda en zona de Hb S) o Hb E (banda en zona de Hb A²)
- El estudio genético habitualmente no es necesario para la confirmación diagnóstica de una β -talasemia menor, salvo en caso de estudio prenatal o preimplante.
- Se debe tener en cuenta que la proporción normal de las hemoglobinas F y A² puede verse alterada en algunas patologías adquiridas (**Tablas 21 y 22**).

Tabla 21. Causas de aumento adquirido de Hb F.

Patología	% Hb F	Frecuencia
LMM juvenil	hasta 70	Invariable
Fanconi	2 – 85	“
Eritroleucemia	hasta 60	Común
HPN - AA – SMD	2 – 20	“
Patología	% Hb F	Frecuencia
Mola hidatiforme	1 – 10	“
Kala-azar	1 – 8	“
LMC adulto	1 – 12	Menos común
Leucemia aguda	1 – 10	“
Mielofibrosis	1 – 8	“
Coriocarcinoma	1 – 5	“
Osteopetrosis	hasta 20	“
Ca testículo	2 – 15	“
Ca broncogénico	hasta 38	“
Hepatoma	hasta 22	“
Tirotoxicosis	2 – 20	“
Displasia broncopulm.	hasta 20	“
Trisomía 13	hasta 20	“

Tabla 22. Causas de variaciones adquiridas de Hb A₂

Disminución	Aumento
• Disminución de síntesis cadenas α (síndromes mielodisplásicos)	• Megaloblastosis • Hb inestables
• Ferropenia	
• Anemia sideroblástica	
• Hipertiroidismo	

4.1.2. Alfa-talasemia (silente y leve)

- La alfa-talasemia silente cursa habitualmente con valores e índices eritrocíticos (principalmente HCM) en rango estrictamente normal o próximos al límite inferior. El paciente con α -talasemia leve tiene generalmente valores y, sobre todo, índices eritrocíticos ligeramente por debajo del límite inferior del rango de referencia, más o menos semejantes a los correspondientes a una talasemia menor.

- En estos casos, la sospecha de que se trata de una α y no de una β -talasemia surge a partir de la cuantificación de las fracciones de hemoglobina, donde la Hb A₂ va a estar más cerca del límite superior en caso de β -talasemia y más cerca del inferior en caso de α -talasemia.
- En caso de α -talasemia silente el estudio familiar va a permitir identificar a otros miembros con valores e índices eritrocíticos y hemoglobina A₂ similares a los del propósito. En caso de un presunto portador de alfa-talasemia el estudio familiar va a ser importante para sugerir el patrón de herencia (α^0 heterocigota o α^+ homocigota) y orientar así el estudio genético hacia variantes α^0 ($-\text{20.5}$ o $-\text{Med}$) o α^+ ($\alpha^{3.7}$)
- La confirmación diagnóstica pasa ineludiblemente por el estudio genético, siendo indispensable al solicitar el estudio genético de α -talasemia el envío de los siguientes datos: historia familiar, etnia, edad, hemograma, perfil de hierro, electroforesis de Hb con cuantificación de Hb A₂

4.1.3. Delta-beta-talasemia

- Descenso leve de valores (Hb y Hto) y franco de índices eritrocíticos (VCM, HCM) (diferente de la anemia ferropénica de instalación progresiva donde el descenso de valores es paralelo al de índices eritrocíticos).
- Morfología eritrocitaria típica: anisocitosis, microcitosis, hipocromía, ovalocitos, punteado basófilo.
- Perfil de hierro normal.
- Electroforesis de hemoglobina: hemoglobinas A/F/A₂ con cuantificación de Hb A₂ menor de 3.5 % y F aumentada (hasta 15%).
- Estudio familiar positivo.

4.2 Diagnóstico molecular de talasemias

Es fundamental la correcta evaluación clínica y hematológica que oriente el estudio molecular adecuado, mediante el cual se identifica el defecto primario causante de la patología que permite realizar el adecuado consejo genético para futura planificación familiar.

Diagnóstico molecular de beta talasemia

La beta-talasemia se produce por mutaciones en el gen *HBB* (gen de beta globina). Cada individuo posee dos copias del gen *HBB*, una de origen paterno y otra de origen materno (genotipo normal β^A/β^A)
Más del 99 % de las mutaciones son puntuales: cambio de una base por otra en el ADN, pequeñas deleciones o inserciones.

El perfil y frecuencia de mutaciones varía en las distintas poblaciones. Se clasifican en:

- **tipo β^0** : la presencia de la mutación determina que no se produzca síntesis de cadenas de beta globina a partir del gen *HBB* mutado.
- **tipo β^+** : la presencia de la mutación determina que se sintetice una menor cantidad de cadenas de beta globina a partir del gen *HBB* mutado.

Algunas mutaciones de este grupo pueden cursar con valores de Hb A₂ dentro del rango normal.

En la **Tabla 23** se enumeran las mutaciones más frecuentes en nuestro país.

Tabla 23. Mutaciones puntuales en el gen *HBB* más frecuentes en la población argentina (*)

Mutación	Ubicación	Fenotipo
Codón 39	Exón 2	β^0
IVS-1 nt 110	Intrón 1	β^+
IVS-1 nt 6	Intrón 1	β^+
IVS-1 nt 1	Intrón 1	β^0
IVS-2 nt 1	Intrón 2	β^0
IVS-2 nt 745	Intrón 2	β^+
CD6(-A)	Exón 1	β^0

(*) *El chequeo de estas 7 mutaciones cubre más del 90% de los diagnósticos de β -talasemia en la población argentina.*

Solicitud del estudio

Se debe solicitar en la orden médica: **Diagnóstico molecular de beta-talasemia**

Estrategias de diagnóstico: se puede realizar en primer lugar el chequeo de las 7 mutaciones más frecuentes en la población argentina y de no encontrarse la mutación responsable del fenotipo se realiza la secuenciación completa del gen *HBB*.

Diagnóstico molecular de alfa-talasemia

La alfa talasemia se produce por mutaciones en los genes *HBA2* y *HBA1* (genes alfa2 y alfa1 globina). Cada individuo posee dos copias de genes *HBA*, dos de origen paterno y dos de origen materno (genotipo normal $\alpha\alpha/\alpha\alpha$).

Sólo el diagnóstico molecular confirma la existencia de alfa talasemia. La única excepción la constituye la enfermedad con Hb H, ya que el diagnóstico puede considerarse certero si se comprueba la formación de cuerpos de inclusión por Hb H y se visualiza la banda de Hb H por electroforesis.

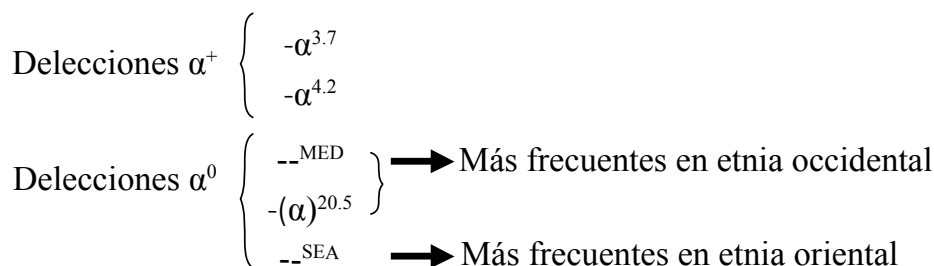
Las mutaciones más frecuentes son deleciones que pueden determinar la pérdida de una o las dos copias de genes *HBA* en un cromosoma (Figura 9).

El perfil y frecuencia de mutaciones varía en las distintas poblaciones.

Se clasifican en: (ver tabla 18 en Diagnóstico diferencial de anemias microcíticas)

- **tipo α^+** : la deleción determina la pérdida de una de las dos copias de los genes *HBA*
- **tipo α^0** : la deleción determina la pérdida de las dos copias de los genes *HBA* en un mismo cromosoma. Las mutaciones puntuales en el gen *HBA2* (genotipo $\alpha T\alpha/\alpha\alpha$) y en el gen *HBA1* (genotipo $\alpha\alpha/\alpha T\alpha$) son menos frecuentes.

Figura 9. Mutaciones más frecuentes de α -talasemia



Solicitud del estudio

En primer lugar se realiza un chequeo de las deleciones más frecuentes en función de la etnia del paciente. De no encontrarse alteraciones se realiza la búsqueda de otras grandes deleciones por MLPA y de mutaciones puntuales por PCR-secuenciación de los genes *HBA2* y *HBA1*.

Es conveniente seguir el siguiente algoritmo:

- 1) Alfa-talasemia silente, portador alfa-talasémico, paciente con HbH:
 - Solicitud de diagnóstico molecular de deleción- $\alpha^{3.7}$
- 2) Alfa-talasemia leve con resultado negativo para deleción $-\alpha^{3.7}$ y en paralelo al estudio anterior para pacientes con Hb H:
 - Solicitud de diagnóstico molecular de deleciones $--^{MED}$ y $-(\alpha)^{20.5}$ para pacientes de ascendencia occidental
 - Solicitud de diagnóstico molecular de deleción $--^{SEA}$ para pacientes de ascendencia oriental
- 3) Alfa-talasemia silente, alfa-talasemia leve, paciente con Hb H donde no se obtuvieron resultados positivos:
 - Solicitud de diagnóstico molecular de alfa-talasemia por MLPA (*Multiplex ligation-dependent probe amplification*)
 - Solicitud de diagnóstico molecular de deleciones por PCR en tiempo real
- 4) Frente a resultados negativos en los casos anteriores:
 - Solicitud de secuenciación de genes *HBA2* y *HBA1*.

4.3. Conducta post diagnóstico de síndromes talasémicos leves

1) Tratamiento

- **ÁCIDO FÓLICO:** la expansión eritropoyética lleva a un consumo excesivo y eventual agotamiento de los depósitos de ácido fólico. La suplementación con ácido fólico no es imprescindible en los pacientes con talasemias leves que ingieran cantidades normales de verduras y/o frutas crudas, salvo en caso de embarazo o de infecciones o cirugías importantes (que requieran internación). En estos casos dosis de 1 a 5 mg diarios son generalmente suficientes.
- **HIERRO:** en los pacientes con talasemias leves el hierro está solamente indicado si se comprueba fehacientemente componente ferropénico a partir del perfil de hierro, o en forma profiláctica en 2º y 3er. trimestre de embarazo, en este caso previa verificación de que no haya sobrecarga de hierro.

2) Consejo genético

Explicar al paciente (en forma oral reiterada, pero también escrita) que el gen talasémico lo comparte seguramente con otros miembros de la familia (estudio familiar) y que es fundamental que todos los familiares que resulten portadores sepan que en caso de tener hijos con alguien que tenga alguna hemoglobinopatía (talasémica o estructural) corren el riesgo de llegar a tener hijos con cuadros clínicos severos (consejo genético). El estudio de los familiares consanguíneos generalmente es sencillo e inequívoco, pero el de los cónyuges debe ser muy cuidadoso e incluir hemograma con reticulocitos, morfología eritrocitaria, perfil de hierro, cuantificación de HbA2 y electroforesis de hemoglobina (para descartar hemoglobinopatías estructurales) y, eventualmente, estudio molecular para descartar triple α . En caso de que ambos integrantes de una pareja tengan algún tipo de hemoglobinopatía es recomendable derivarlos a un centro especializado para su asesoramiento y orientación. En líneas generales, heredar alguna forma de hemoglobinopatía de cada uno de los padres implica una acentuación del cuadro clínico si ambos defectos son del mismo gen (alfa o beta) o una atenuación si son de distinto gen (alfa y beta). Recordar que en nuestro medio las hemoglobinopatías (especialmente estructurales) de cadena beta son más frecuentes que las de cadenas alfa.

Bibliografía

- Origa R. β -Thalassemia. GenetMed. 2017 Jun;19(6):609-619. PMID: 27811859.
- Barrett AN, Saminathan R, Choolani M. Thalassaemia screening and confirmation of carriers in parents. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Feb;39:27-40. PMID: 27890718.
- Shang X, Xu X. Update in the genetics of thalassemia: What clinicians need to know. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Feb;39:3-15. PMID: 27876354.
- Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. Lancet. 2018 Jan 13;391(10116):155-167. PMID: 28774421.
- Taher AT. Thalassaemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2018 Apr;32(2):xv-xvi. PMID: 29458738.
- Weatherall DJ. The Evolving Spectrum of the Epidemiology of Thalassaemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2018 Apr;32(2):165-175. PMID: 29458724.
- Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassaemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2018 Apr;32(2):193-211. PMID: 29458726.
- Farashi S, Hartevelde CL. Molecular basis of α -thalassaemia. Blood Cells Mol Dis. 2018 May;70:43-53. PMID: 29032940.

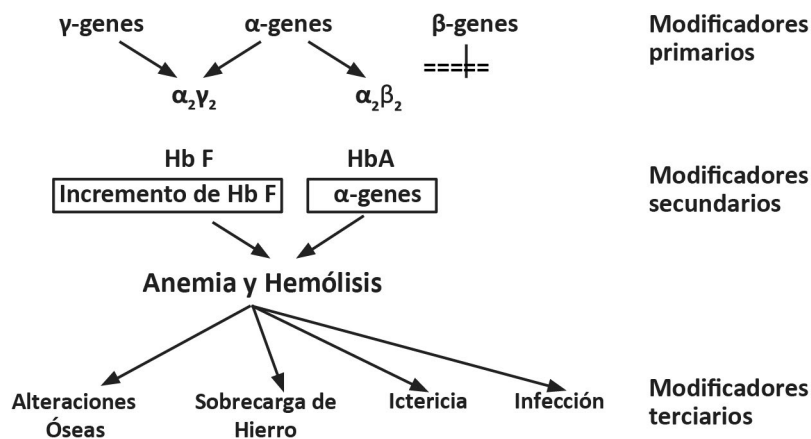
4.4. Talasemia intermedia (TI)

Las β -talasemias intermedias son un conjunto de desórdenes hereditarios resultado de la combinación de defectos moleculares heterogéneos. Esto ocasiona fenotipos clínicos de gravedad variable.

Las bases moleculares de las talasemias reconocen modificadores moleculares:

- **Primarios:** determinados por la presencia de mutaciones β -talasémicas en el gen *HBB* en forma de genotipos homocigotas, dobles heterocigotas u heterocigotas.
- **Secundarios:** son aquéllos que tiene un efecto directo sobre el desequilibrio en las cadenas de globina, en asociación con otras alteraciones génicas que disminuyen (“suavizan el cuadro”) o aumentan (“lo agravan”) el desequilibrio entre la cantidad de cadenas α y β . Por ej.: coexistencia de α talasemia, mayor síntesis de Hb F (disminuyen las cadenas α libres), alelos triple α (disminuyen las cadenas α libres) etc. (**Figura 10**).
- **Terciarios:** son aquéllos que no son relacionados con la producción de cadenas de globina pero influyen sobre la expresión clínica y pueden tener un efecto importante en las complicaciones de la enfermedad (ej.: metabolismo óseo, del hierro y de la bilirrubina).

Figura 10. Factores que afectan la gravedad y las complicaciones de la β -talasemia.



4.4. 1. Fisiopatología

El desequilibrio en las síntesis de las cadenas de globina conlleva a eritropoyesis ineficaz y sus consecuencias la anemia crónica y la sobrecarga de hierro.

Las cadenas alfa son altamente inestables y precipitan en precursores eritroides en la médula ósea causando daño en la membrana y muerte celular.

La eritropoyesis ineficaz lleva a una disminución de hepcidina con aumento de la absorción intestinal de hierro. Hay un bajo nivel relativo de ferritina y sobrecarga de hierro hepática nivel portal y de hepatocito, con liberación en circulación de hierro libre no unido a proteínas (NTBI) con consecuente aumento del pool de hierro libre que puede causar daño orgánico.

El grado de eritropoyesis inefectiva es el determinante primario del desarrollo de anemia mientras que la hemólisis periférica de los eritrocitos maduros y la reducción global de la síntesis de hemoglobina son determinantes secundarios.

4.4. 2. Clínica

Comprende un amplio espectro clínico, los pacientes con afectación leve son completamente asintomáticos hasta la edad adulta, experimentando únicamente anemia leve y manteniendo niveles de hemoglobina entre 7 y 10 g/dL. Estos pacientes sólo requieren transfusiones de sangre en forma ocasional. En pacientes con talasemia intermedia más severa, ésta se presenta generalmente entre la edad de 2 y 6 años y aunque pueden sobrevivir sin tratamiento transfusional regular, su crecimiento y desarrollo pueden estar retrasados.

La diferenciación entre talasemia mayor y talasemia intermedia en el momento de la presentación es esencial para diseñar el tratamiento apropiado para cada paciente (**Tabla 24**). La predicción exacta de un fenotipo leve puede evitar transfusiones innecesarias y sus complicaciones, mientras que la talasemia mayor diagnosticada a tiempo permitirá un comienzo temprano del programa transfusional, previniendo o demorando

así el hiperesplenismo y reduciendo el riesgo de sensibilización a los antígenos eritrocitarios (**Tabla 25**).

Tabla 24. Claves útiles para diferenciar entre talasemia mayor y talasemia intermedia

Mayor probabilidad de:	Talasemia mayor	Talasemia intermedia
Clínica		
Edad del diagnóstico	Temprano (<2 años)	Más tardío (>2 años)
Hepato/esplenomegalia	Severa	Moderada a severa
Laboratorio		
Hb (g/dl)	Generalmente < 7	8-10
Hb F (%)	>50	10-50 (puede ser hasta 100%)
Hb A2 (%)	<4	>4
Estudio familiar		
Padres	Ambos portadores de β talasemia ↑Hb A ₂	Uno o ambos portadores: - de β talasemia ↑ Hb A ₂ - Hb A ₂ límite

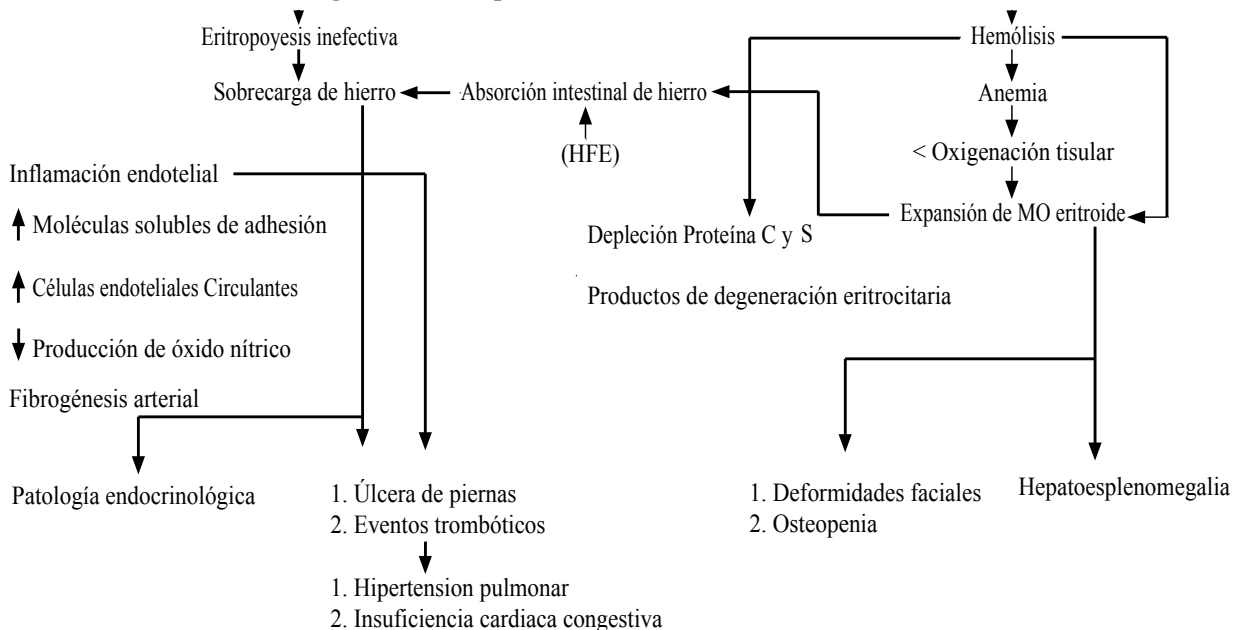
Tabla 25. Diferencias clínicas entre talasemia mayor e intermedia.

β-Talasemia mayor (TFS regulares)	Talasemia no dependiente de TFS (NTDT)
Hipotiroidismo Sobrecarga de hierro cardíaca Cirrosis y falla hepática Diabetes mellitus Hipogonadismo Osteoporosis	ACV silentes HTP. Falla cardíaca derecha A largo plazo: fibrosis hepática, cirrosis y cáncer Cálculos biliares Esplenomegalia Osteoporosis TVP Úlceras

4.4.3. Complicaciones de la TI

Algunas complicaciones son más frecuentes, si bien la β-talasemia y la talasemia intermedia comparten manifestaciones clínicas y es común ver algunas con mayor predominancia (**Figura 11**)

Figura 11. Complicaciones en la TI sin tratamiento



Esplenomegalia y esplenectomía

El papel de la esplenectomía en la TI es complejo. Es posible que dado que el bazo es un órgano donde se deposita el exceso del hierro la esplenectomía se asocie con un mayor nivel de NTBI y consecuentemente con ello mayor morbimortalidad y otras complicaciones (mayor incidencia de infecciones graves). Sobre la base de estas consideraciones, un enfoque cuidadoso de la decisión de la esplenectomía, la misma debe retrasarse a menos que se considere vitalmente necesaria (ver: recomendaciones para el manejo de la TI).

Cálculos biliares y colecistectomía

Son mucho más frecuentes en la talasemia intermedia que en la talasemia mayor como resultado de la eritropoyesis inefectiva y la hemólisis periférica. La vía laparoscópica tiene un resultado más favorable y accesible que la colecistectomía convencional.

Hematopoyesis extramedular

Es un mecanismo compensador donde la actividad de la médula ósea aumenta en un intento de superar la anemia crónica de la talasemia intermedia, llevando a la formación de masas de tejido hematopoyético llamados pseudotumores hematopoyéticos extramedulares que afectan principalmente el bazo, hígado, ganglios linfáticos, tórax y columna vertebral. La RMN es el método radiológico de elección para el diagnóstico de masas eritropoyéticas extramedulares y para delinear el grado de compromiso de la médula ósea. Entre las posibilidades terapéuticas se incluyen la terapia de transfusión de sangre, lo que ayuda a disminuir la eritropoyesis ineficaz, la radioterapia de los pseudotumores o la inducción de hemoglobina fetal por hidroxurea. También se pueden utilizar las combinaciones de estas modalidades. No existe evidencia de cuál sería el mejor tratamiento, y esto sigue siendo individualizado dependiendo de la gravedad de los síntomas, el tamaño de la masa y la condición clínica. La cirugía no siempre es posible debido a la naturaleza difusa de la masa y la probabilidad de recurrencia.

Cálculos renales

Como resultado de una eritropoyesis inefectiva y hemólisis periférica, los pacientes con TI son susceptibles a cálculos renales que pueden producir hidronefrosis e insuficiencia renal. La causa se asocia con cálculos hipertróficos que bloquean los túbulos renales y aún los cálices. También pueden presentar focos de hematopoyesis extramedular.

Úlceras en miembros inferiores

Son más comunes que en pacientes con talasemia mayor regularmente transfundidos. El riesgo aumenta con la edad. La anemia severa, la eritropoyesis inefectiva, la esplenectomía y el estado hipercoagulable son factores de riesgo conocidos para el desarrollo de las mismas. Luego de que una úlcera se desarrolla es muy dolorosa y difícil de curar. Medidas simples pueden ser beneficiosas: miembros inferiores sobre elevados 1 a 2 h diarias o dormir con el extremo de la cama sobre elevado, aunque las transfusiones regulares de sangre pueden suministrar alivio en casos persistentes. El suplemento de zinc puede ayudar a acelerar la cicatrización de las úlceras. La hidroxurea también proporciona cierto beneficio, ya sea sola o en combinación con eritropoyetina o factor de crecimiento plaquetario. Además, el uso de cámara de oxígeno puede suministrar alivio moderado dado que la hipoxia tisular puede ser una causa subyacente de la ulceración.

Trombofilia

Presentan un aumento en la predisposición a la trombosis en comparación con los pacientes con talasemia mayor. Dichos eventos ocurren principalmente en el sistema venoso y comprenden la trombosis venosa profunda (40%) trombosis venosa portal (19%), accidente cerebrovascular (9%), embolia pulmonar (12%) y otros (20%). Además, los pacientes esplenectomizados demostraron tener un riesgo de trombosis mayor que los pacientes no esplenectomizados (**Figura 11**).

En pacientes con talasemia intermedia esplenectomizados, se puede identificar tempranamente a quienes van a desarrollar trombosis:

- número elevado de eritroblastos nucleados
- trombocitosis

- evidencia de hipertensión pulmonar
- pacientes no transfundidos.

El manejo de la trombofilia:

Preventivo: consiste en la anticoagulación adecuada antes de cualquier procedimiento quirúrgico o de cualquier otro procedimiento de alto riesgo.

Tratamiento: implica el uso adecuado de anticoagulación de acuerdo con las recomendaciones para estados de hipercoagulabilidad. El reconocimiento es importante dado que el tromboembolismo juega un papel importante en la hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha.

Hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva

La hipertensión pulmonar (HTP) es prevalente en pacientes con talasemia intermedia, se cree que es la causa primaria de insuficiencia cardíaca congestiva. No está claro el mecanismo subyacente a la HTP. Dado que la anemia y la sobrecarga de hierro no son comunes en los pacientes con talasemia mayor bien transfundidos y quelados, es posible que las dos condiciones sean la raíz de la fisiopatología de la hipertensión pulmonar. Por lo tanto está indicada la transfusión regular y la quelación del hierro en pacientes con TI que están bien estratificados de acuerdo con la detección precoz de los índices de hipertensión pulmonar. Además el paciente con TI esplenectomizado tiene mayor riesgo de HTP.

Hepatitis

La hepatitis debida a infección viral (B y C) es menos frecuente que en pacientes con talasemia mayor, dado que las transfusiones de sangre son mucho menos frecuentes en la talasemia intermedia. Con frecuencia se observa alteración en las enzimas hepáticas (aumento de alanina y aspartato aminotransferasa) en pacientes con talasemia intermedia, principalmente debido al daño en los hepatocitos que resulta de la sobrecarga de hierro. Frecuentemente se observa la normalización de los niveles de enzimas hepáticas durante el tratamiento quelante adecuado. (Figura 12)

Figura 12. Carcinoma hepatocelular en TI

Carcinoma hepatocelular (CHC) ⇨ Es una complicación frecuente asociada a hepatitis viral y sobrecarga de hierro.

⇨ Los pacientes con TI pueden tener riesgo mayor de desarrollar CHC que los pacientes con TM.

↓ ↓ ↓ La sobrecarga de hierro es inadvertida y no quelada, porque la ferritina sérica subestima el grado de sobrecarga.
↓ Los pacientes con TI sobreviven mayor tiempo.

Los pacientes son diagnosticados y comienzan el tratamiento con transfusiones más tardíamente, dando como resultado la hepatitis crónica, lo que lleva a la etapa terminal de la enfermedad hepática si están infectados con VHC.

Complicaciones endócrinas

El hipogonadismo, hipotiroidismo y la diabetes mellitus son bastante infrecuentes en la talasemia intermedia. Aunque los pacientes con talasemia intermedia experimentan generalmente pubertad tardía, tienen un desarrollo sexual normal y son habitualmente fértiles. Algunas veces se observa hipotiroidismo más adelante en la vida.

Embarazo en TI

Las mujeres con talasemia intermedia pueden tener embarazos espontáneos exitosos, aunque pueden ocurrir complicaciones durante el embarazo. La anemia crónica de la talasemia intermedia puede provocar un aumento en abortos espontáneos, partos pretérmino y retardo del crecimiento uterino, mientras que son comunes las complicaciones endócrinas debido a hemosiderosis. La deficiencia de ácido fólico es habitual

en la talasemia intermedia y ocurre debido a la mala absorción, baja ingesta dietética o, más significativamente, un aumento en la demanda de ácido fólico por la médula ósea hiperactiva. Durante el embarazo, las mujeres con talasemia intermedia deben recibir suplemento oral con ácido fólico (alrededor de 1 mg/día) y se deben monitorear cuidadosamente para evaluar la necesidad de tratamiento transfusional. En caso de recibir terapia quelante se la debe discontinuar durante el embarazo. De ser necesario, se puede administrar deferoxamina durante el segundo y tercer trimestre del mismo.

Osteoporosis

Hay una alta incidencia de osteoporosis de la columna espinal y cadera en ambos sexos en la talasemia intermedia. La severidad aumenta con la edad y aún pacientes jóvenes presentan una densidad mineral ósea de columna muy por debajo de los controles pareados por edad. El manejo consiste en bifosfonatos y suplemento de calcio con seguimiento con densitometría de la masa ósea. Los pacientes deben ser referidos a un servicio de endocrinología para su manejo.

Pseudoxantoma elástico

Es una alteración hereditaria infrecuente del tejido conectivo, caracterizada por una degeneración generalizada de las fibras elásticas con una amplia expresión genotípica. El cuadro clínico consiste principalmente en manifestaciones cutáneas, oculares y vasculares. Esta afección se describió como asociada a la talasemia.

4.4.4. Recomendaciones para el manejo de la TI

1. Terapia transfusional

La decisión de iniciar el tratamiento se debe basar en la presencia y severidad de signos y síntomas de anemia, incluyendo insuficiencia en el crecimiento y desarrollo. Como la velocidad de carga del hierro es variable en la talasemia intermedia, se aconseja una evaluación de la concentración de hierro hepático antes de iniciar el tratamiento transfusional. Los pacientes con talasemia intermedia pueden beneficiarse de un régimen transfusional individualmente ajustado, en comparación con los regímenes de transfusión regulares implementados en la talasemia mayor, para ayudar a prevenir la dependencia de las transfusiones. Se debe tener en cuenta:

- Evaluación pre transfusional
- Estudio inmunohematológico ABO; Rh; Kell; Kidd; Duffy; Lewis; MNSs
- Almacenamiento < 2 semanas
- Control serológico
- Leucorreducción < 1×10^6 leucocitos por unidad a fin de evitar:
 - reacciones febriles no hemolíticas (anticuerpos HLA, citoquinas)
 - aloinmunización antígenos HLA del donante
 - transmisión de infecciones (agentes infecciosos asociados a células)
 - enfermedad de injerto vs huésped (linfocitos del donante)
- Registro transfusional Cuándo indicar:
- hemoglobina no es indicador, excepto Hb < 5 g/dL
- transfusiones ocasionales:
 - embarazo
 - cirugía
 - infecciones
- transfusiones:
 - Hb en descenso + aumento de las visceromegalias
 - falla crecimiento (talla)
 - mal rendimiento escolar
 - menor tolerancia al ejercicio
 - retardo puberal con menor edad ósea
 - crisis hemolíticas frecuentes (Hb H)
 - mala calidad de vida

Pacientes transfundidos con TI experimentan menos eventos tromboembólicos, HTP e infartos cerebrales que puede atribuirse a la corrección de la eritropoyesis ineficaz en la que resulta dañado el glóbulo rojo con potencial trombogénico.

2. Esplenectomía

El papel de la esplenectomía en la TI es complejo. Las observaciones clínicas sugieren que en los pacientes esplenectomizados hay un aumento de la susceptibilidad a la trombosis venosa, hipertensión pulmonar, infartos cerebrales silentes. Sobre la base de estas consideraciones, debe realizarse un enfoque cuidadoso de la decisión de la esplenectomía.

Previo a la esplenectomía deben recibir las siguientes vacunas:

- Vacuna polisacárida antineumocócica hasta dos semanas antes de la esplenectomía y luego revacunar en tres a cinco años.
- Vacuna antihemophilus influenzae, generalmente se administra como parte de las vacunas infantiles de rutina, si no debe realizarse hasta 2 semanas previas a la cirugía.
- Vacuna polisacárida antimeningocócica 2 semanas previas a la esplenectomía.

Recomendaciones para realizar la esplenectomía

- La esplenectomía debe evitarse en pacientes NTDT menores de 5 años.
- Anemia que lleva a un pobre crecimiento y desarrollo y cuando la terapia de transfusión no es posible o la terapia de quelación de hierro no está disponible.
- Hiperesplenismo con mayor cuadro de anemia, leucopenia o trombocitopenia y causando problemas clínicos tales como infecciones bacterianas recurrentes o hemorragia.
- Esplenomegalia sintomática (dolor) o esplenomegalia masiva (dimensión máxima > 20 cm), con preocupación por la posible ruptura esplénica.
- Considerar simultáneamente: colecistectomía y/o biopsia hepática (para evaluar sobrecarga de hierro)

Postesplenectomía:

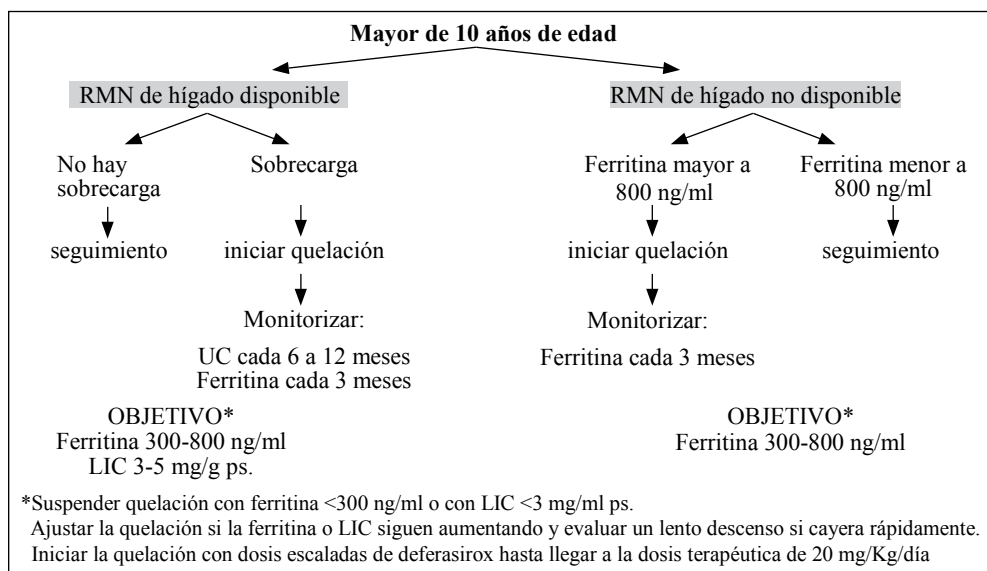
- vacuna contra la gripe, cada año.
- deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos hasta los 18 años y en adultos un mínimo de 5 años: penicilina oral ,125 mg dos veces al día para los niños menores de dos años, y 250 mg dos veces al día para los niños de dos años o más.

Antes de la edad de 5 años implica un alto riesgo de infección y, por lo tanto, generalmente no se recomienda.

3. Tratamiento quelante de hierro

La sobrecarga de hierro en pacientes con TI puede ocurrir tanto como resultado del aumento de la absorción intestinal como de la terapia de transfusión, pero independientemente de la fuente, la sobrecarga de hierro se puede supervisar y dar inicio la terapia de quelación. El principal desafío en pacientes TI es el monitoreo de los niveles de hierro debido a que la medición de la ferritina sérica puede subestimar el grado de sobrecarga de hierro, aún así se indica realizarla cada 3 meses. Los estudios han demostrado que para la misma concentración de hierro hepática (LIC), los pacientes con TI generalmente muestran los niveles de ferritina en suero considerablemente más bajos que los pacientes con TM, lo que se atribuye principalmente a la derivación de hierro al sistema reticuloendotelial de los hepatocitos durante la sobrecarga de hierro primaria. Por lo tanto, la evaluación directa de los LIC, ya sea por biopsia o imágenes, se recomienda cada 1-2 años, y la terapia de quelación debe iniciarse en pacientes con índices elevados de sobrecarga de hierro: LIC > 5 mg/g.ps o ferritina > 800 ng/ml si LIC no estuviera disponible. (**Figura 13**).

Figura 13. Algoritmo propuesto para la evaluación de la sobrecarga de hierro y el tratamiento quelante en TI



4. Hidroxiurea en el tratamiento de la TI

- La hidroxiurea altera el patrón de eritropoyesis y aumenta la expresión de los genes de cadena γ .
- Puede aumentar la hemoglobina y disminuir el requerimiento transfusional por medio de la inducción de la hemoglobina Fetal.
- Los efectos beneficiosos parecen ser transitorios.
- Efecto protector sobre hipertensión pulmonar, úlceras en las piernas, osteoporosis e hipotiroidismo
- Dosis: iniciar a 10 mg/Kg día. Escalar 3-5 mg/Kg día cada 8 semanas hasta máxima dosis tolerada y que no supere los 20 mg/Kg día, con monitorización de toxicidad hematológica.
- Respuesta: evaluar a los 3 y 6 meses, debe haber un aumento de Hb > 1 g/dl a los 6 meses. Evaluar 12-18-24 meses para asegurar que mantiene la respuesta.
- No usar en: embarazadas, pacientes con falla hepática o renal.

5. Trasplante de médula ósea

Aunque el trasplante de médula es la única opción terapéutica curativa, el grado de éxito depende principalmente de la situación clínica del paciente al momento del trasplante. La decisión de cuál paciente es elegible para trasplante es compleja y se relaciona tanto con la calidad de vida como con el tiempo de supervivencia previsto del paciente trasplantado. Esto es particularmente relevante en pacientes con talasemia intermedia, especialmente en aquellos que tienen solamente una afectación leve. En pacientes estables asintomáticos con TI que no requieren transfusiones, el trasplante de médula ósea no estaría indicado.

Estos pacientes requieren controles clínicos y de laboratorio similares a los pacientes con talasemia mayor

Talasemia mayor (ver referencia Guía Internacional)

Ver Thalassaemia International Federation: <http://www.thalassaemia.org.cy/>

Bibliografía

- María Domenica Cappellini, Alan Cohen, Androulla Eleftheriou, Antonio Piga, John Porter, Ali Taher. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia, 2008. www.thalassaemia.org.cy.
- Ali Taher, Elliott Vichinsky, Khaled Musallam, Maria Domenica Cappellini, Vip Viprakasit. Guidelines for the management of non transfusion dependent Thalassaemia (NTDT), 2013. www.thalassaemia.org.cy.
- Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini. How I treat transfusional iron overload. *Blood*. 2012, 120: 3657-3669. <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/120/18/3657.full.html>.
- Khaled M. Musallam, Ali T. Taher, Eliezer A. Rachmilewitz. b-Thalassemia Intermedia: A Clinical Perspective. *Perspect Med*. 2012;2:1-15.
- Badens C, Joly P, Agouti I, Thuret I, Gonnet K, Fattoum S, Francina A, Simeoni MC, Loundou A, Pissard S. Variants in genetic modifiers of β -thalassemia can help to predict the major or intermedia type of the disease. *Haematologica*. 2011,96(11):1712-4.
- Bhatnagar P, Purvis S, Barron-Casella E, DeBaun MR, Casella JF, Arking DE, Keefer JR. Genome-wide association study identifies genetic variants influencing F-cell levels in sickle-cell patients. *J Hum Genet*. 2011,56(4):316-23.
- Hartevelde CL, Refaldi C, Cassinerio E, Cappellini MD, Giordano PC. Segmental duplications involving the alpha-globin gene cluster are causing beta-thalassemia intermedia phenotypes in beta-thalassemia heterozygous patients. *Blood Cells Mol Dis*. 2008;40(3):312-6.
- Hartevelde CL, Higgs DR. Alpha-thalassaemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 (5)5-13.
- Khaled M. Musallam, Maria D Cappellini and Ali T Taher. Iron overload in b-thalassemia intermedia: an emerging concern. *Hematology*. 2013, 20:187-192.
- Nora P. Watman. Sobrecarga de Hierro en Anemias no dependientes de transfusiones (NTDT). *Hematologia*. 2013.17: 68-69.

4.5 Hemoglobinopatías estructurales

Son el resultado de mutaciones en alguno de los genes que codifican la síntesis de una determinada cadena de globina: α , β , γ , δ .

En general, las mutaciones de aminoácidos situadas en la superficie de la molécula de hemoglobina sólo producen modificaciones de la carga eléctrica. Por otro lado, cambios en aminoácidos internos ocasionan una importante alteración estructural y funcional de la Hb, y su repercusión clínica suele ser mayor. Entre las hemoglobinopatías estructurales más severas, son más frecuentes las variantes de cadenas beta.

Ver **Tabla 17**.

4.5.1 Drepanocitosis (síndromes por hemoglobina S)

La Hb S ($\alpha\beta^{6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}}$) es el resultado de una mutación en el codón que codifica el sexto aminoácido de la cadena β globina. El remplazo de valina por ácido glutámico modifica las propiedades físicas y químicas de la molécula, facilitando su identificación en la electroforesis de hemoglobina. La principal característica de la Hb S es su capacidad para formar un polímero con las moléculas adyacentes cuando está desoxigenada, deformando así al eritrocito, que adquiere entonces la forma de hoz típica.

El término síndrome por Hb S incluye a todas las situaciones en las que se hereda el gen *HBB* que codifica para Hb S, ya sea en estado homocigota o heterocigota. El término *enfermedad por Hb S* incluye a los genotipos que se asocian con anemia hemolítica y episodios vasoclusivos dolorosos: Hb S/S, Hb S/C, Hb S/ β^0 talasemia, Hb S/ β^+ talasemia. Las combinaciones de Hb S con Hb O^{Arab}, Hb E o Hb D son menos frecuentes.

Diagnóstico de laboratorio

Hemograma: los niveles de hemoglobina son normales en los heterocigotas y moderada a severamente disminuidos en los homocigotas; en las asociaciones de Hb S con otras hemoglobinopatías están disminuidos en grados variables. El VCM es normal o ligeramente elevado, pero se encuentra francamente disminuido en las asociaciones de Hb S con otras patologías (talasemia). La morfología eritrocitaria es normal en el portador de Hb S; en el homocigota las alteraciones generalmente se presentan luego de los 6 meses de vida, con marcada anisopoiquilocitosis, drepanocitos, dianocitos, policromatofilia y cuerpos de Howell-Jolly.

Electroforesis de hemoglobina: en la electroforesis en acetato o gel de agarosa en medio alcalino la Hb S tiene una movilidad intermedia entre Hb A y Hb A2. En la electroforesis capilar se manifiesta con un pico en zona 5. Dado que hay variantes de hemoglobina bastante frecuentes que en medio alcalino tienen igual movilidad electroforética que la Hb S (Hb D, GPhil, Lepore, Hb Hasharon, etc.), es recomendable realizar también electroforesis en gel de agar en medio ácido para poder separar estas hemoglobinas.

Otras pruebas: las pruebas de drepanoformación inducida por metabisulfito de sodio y/o la del descenso de la solubilidad con ditionito de sodio son característicamente positivas y confirman el diagnóstico. Se debe tener en cuenta que algunas hemoglobinas poseen también la mutación de la Hb S asociada a otra mutación y drepanoforman. Se pueden dar falsos negativos cuando hay bajo número de eritrocitos con Hb S o aumento de Hb fetal.

Biología molecular: debe quedar reservada para situaciones especiales como ausencia de familiares, transfusiones repetidas o en pacientes con sospecha de genotipos complejos.

En la **Tabla 26** se muestra a título orientativo el comportamiento de algunos valores de laboratorio en distintas variantes de Hb S.

Tabla 26. Comportamiento de algunos valores de laboratorio en distintas variantes de Hb S

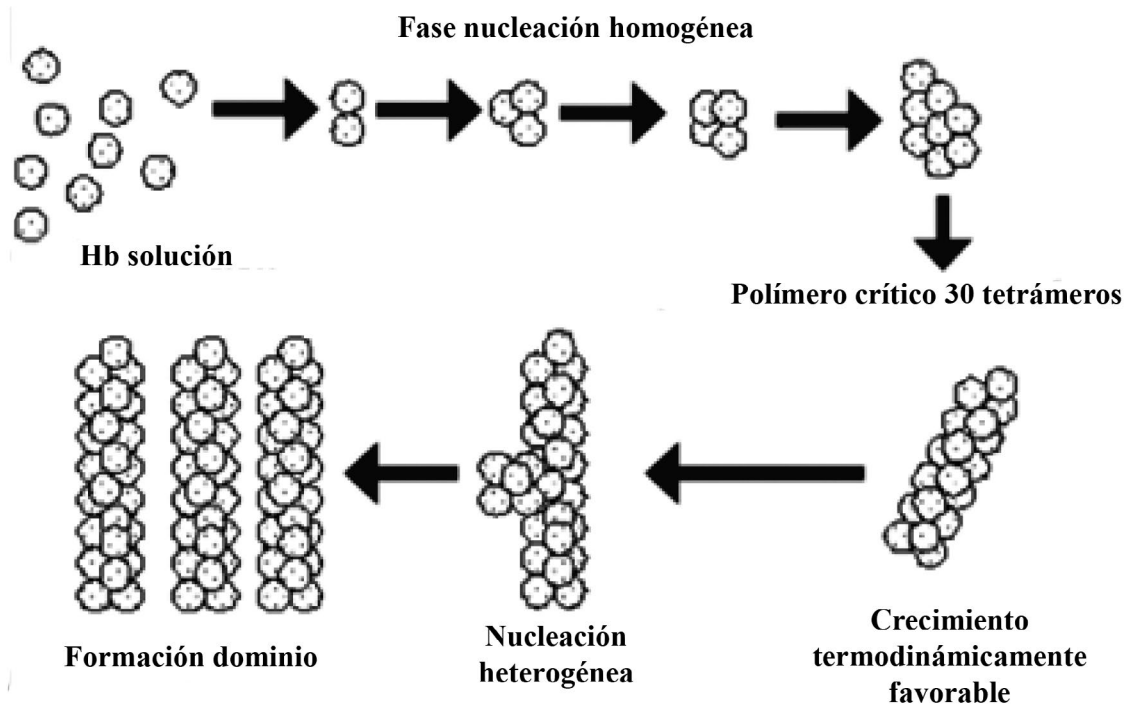
Prueba	Variantes de Hb S									
	Hb A/S	Hb S/S	Hb S/ β^0	Hb S/ β^+	Hb S/S+ α -	Hb S/S+ α -	Hb S/PHHF	Hb A/S+ α -	Hb A/S+ α -	Hb S/C
Hemograma Hb (g/dL) VCM (fL)	N N	6 - 10 N/lig \uparrow	7 - 11 \downarrow	9 - 12 \downarrow	8 - 9 \downarrow	9 - 10 \downarrow	>12 N/lig \downarrow			
Electroforesis de Hb (medio alcalino)										
Hb A (%)	50 - 65	0	0	10 - 30	0	0	0	> 65	>75	0
Hb A2 (%)	N	N	\uparrow	\uparrow	3,3-3,8	3,3-3,8	N/lig \downarrow	N	N	N
Hb F (%)	< 5	5 - 10*	5 - 15	< 20	2 - 20	2 - 20	> 20	N	N	< 4
Hb S (%)	35 - 45	85 - 95	85 - 95	50 - 80	80 - 90	80 - 90	60	31 - 38	21 - 31	40 - 50
Hb C (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	40 - 50

(*) El chequeo de estas 7 mutaciones cubre más del 90% de los diagnósticos de β -talasemia en la población argentina.

Fisiopatología

El evento fisiopatológico primario en la Hb S es la formación del polímero cuando la molécula se desoxigena. La polimerización depende de la concentración intraeritrocitaria de Hb S, el grado de desoxigenación de la hemoglobina, el pH y la concentración de Hb F (**Figura 14**). Los cambios en la viabilidad e integridad de los eritrocitos tienen como consecuencia la hemólisis, extravascular e intravascular, y la vasoclusión, que son las características que definen a la drepanocitosis. La hemólisis, medida crítica de la gravedad de la enfermedad, es responsable de muchas de las complicaciones que se presentan a lo largo de la vida, siendo posible reconocer dos subfenotipos de acuerdo al ritmo hemolítico: el subfenotipo viscosidad/vaso-oclusión y el subfenotipo hemólisis/disfunción endotelial.

Figura 14. Formación del polímero de Hb S



Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son muy proteiformes y varían en frecuencia y severidad entre los pacientes, así como a lo largo de la vida de un mismo paciente. Incluyen tres grupos de signos y síntomas: anemia hemolítica y sus complicaciones, dolor y daño orgánico (**Tabla 27**).

Tabla 27. Manifestaciones clínicas

- Anemia y sus complicaciones
 - o Exacerbación de la anemia
 - Hiperhemólisis
 - Secuestro esplénico
 - Crisis aplásicas
 - o Complicaciones relacionadas a transfusiones
 - Síndrome de hiperviscosidad
 - Hemólisis inmune
 - Sobrecarga de hierro
- Dolor
 - o Crisis vasooclusivas
 - o Fallo multiorgánico agudo
 - o Dolor iatrogénico
 - o Dolor neuropático
- Daño orgánico crónico

- o Complicaciones neurológicas
 - Accidente cerebrovascular
 - Aneurismas
 - ACV hemorrágico
 - ACV isquémico
 - Moyamoya
 - Infarto cerebral silente
 - Accidente cerebrovascular transitorio
 - Velocidad Doppler transcraneal elevada
 - Convulsiones
- o Complicaciones pulmonares
 - Síndrome de tórax agudo
- o Complicaciones cardiovasculares
 - Cardiomegalia
 - Miocardiopatía
 - Insuficiencia cardíaca congestiva
 - Prolapso mitral
 - Hipertensión arterial
 - Hipertensión pulmonar
- o Complicaciones hepatobiliares y gastrointestinales
 - Colecistitis
 - Litiasis vesicular/barro biliar
 - Secuestro hepático
 - Colestasis intrahepática
 - Hepatitis virales
- o Complicaciones esplénicas
 - Infarto esplénico
 - Asplenia funcional
 - Hiperesplenismo
 - Secuestro esplénico
- o Complicaciones del crecimiento y desarrollo
 - Retardo de crecimiento
 - Retardo puberal
- o Complicaciones musculares, óseas y cutáneas
 - Necrosis avascular
 - Dactilitis (síndrome mano/pie)
 - Úlceras de miembros inferiores
 - Miositis mionecrosis fascitis
 - Osteomielitis
 - Osteopenia/osteoporosis
- o Complicaciones renales y genitourinarias
 - Insuficiencia renal aguda/crónica
 - Hematuria
 - Priapismo
 - Proteinuria/Síndrome nefrótico
 - Pielonefritis
- o Complicaciones infecciosas
 - Sepsis
 - Meningitis
- o Complicaciones oftalmológicas
 - Estrías angioides
 - Manchas pigmentarias en retina

- Signo de la coma
 - Glaucoma
 - Hipema
 - Retinopatía proliferativa
 - Hemorragia vítrea
 - Desprendimiento de retina
 - Mancha salmón
- o Complicaciones óticas
- Sordera

Anemia y sus complicaciones

La severidad de la anemia varía en relación al genotipo. Es más severa en pacientes Hb S homocigotas y doble heterocigotas Hb S/β0 talasemia y menos severa en los pacientes con Hb SC y Hb S/β-talasemia. Si bien los valores se mantienen estables a lo largo del tiempo, los pacientes pueden presentar caída de la hemoglobina por hiperhemólisis, secuestro esplénico y crisis aplásicas.

HIPERHEMÓLISIS

Se define como el descenso de la hemoglobina (20% por debajo del valor basal del paciente), con evidencia de aumento de destrucción eritrocitaria (25% de aumento del recuento de reticulocitos por encima del valor basal, o presencia de eritroblastos circulantes), en ausencia de secuestro esplénico o hepático, infección por parvovirus, hemorragia, toxicidad por hidroxiurea (HU) o deficiencia de folatos. Se acompaña de aumento de LDH y bilirrubina indirecta en relación a los valores basales. La gravedad depende del grado de descenso de la hemoglobina. La hiperhemólisis puede observarse en relación a reacciones transfusionales agudas o retardadas, o acompañando crisis de dolor, infecciones, déficit de G6PD, o tras la administración de drogas. La evaluación de la hiperhemólisis incluye el estudio inmunohematológico a fin de descartar la presencia de aloanticuerpos. La hiperhemólisis asociada a crisis de dolor requiere tratamiento conservador y las transfusiones sólo se indican de acuerdo a necesidad clínica.

La hiperhemólisis secundaria a transfusiones debe sospecharse ya que sus síntomas son similares a las crisis de dolor y es potencialmente mortal. La evaluación de laboratorio de la reacción transfusional hemolítica retardada muestra anemia, hiperbilirrubinemia indirecta y aumento de LDH. La prueba de Coombs a menudo es positiva. El tratamiento es de sostén, debiendo evitarse las transfusiones. La administración de corticoides, gama globulina y rituximab ha sido descripta.

SECUESTRO ESPLÉNICO

Se define como la caída de la Hb al menos un 20% con respecto al valor basal, acompañado del aumento del tamaño del bazo (≥ 2 cm con respecto al valor basal) y es una de las causas principales de morbimortalidad. Los pacientes que no sufrieron autoesplenectomía, pueden presentar agrandamiento súbito del bazo con atrapamiento de una masa eritrocitaria importante. La Hb F probablemente juegue un rol en la atrofia del bazo, y los individuos con niveles altos de Hb F retienen la función esplénica por más tiempo, siendo susceptibles a presentar secuestro esplénico.

Esta complicación se presenta desde los 3 meses a los 5 años, pero ha sido descripta también en las primeras semanas de vida y en pacientes adultos. El cuadro se acompaña de debilidad, disnea, distensión abdominal rápida, dolor, vómitos y shock. A veces hay trombocitopenia. El cuadro puede acompañarse de secuestro hepático.

El tratamiento se basa en corrección de la hipovolemia y transfusiones, debiendo evitarse la hiperviscosidad. La instrucción de los padres, para reconocer esta complicación de manera rápida, ha permitido reducir la mortalidad.

Existe un 50% de recurrencias. A fin de evitarlas se recomienda la esplenectomía, existiendo discrepancias en cuanto al momento óptimo para su realización. Evaluar la esplenectomía luego de dos episodios en pacientes mayores de 3 años.

Todos los pacientes candidatos a esplenectomía deben recibir inmunizaciones previamente y profilaxis antibiótica luego del procedimiento, de acuerdo a las normas de la institución.

CRISIS APLÁSICAS

Las crisis aplásicas (recuento de reticulocitos $<50.000/\mu\text{L}$) se deben a la supresión de la eritropoyesis

secundaria a causas infecciosas o inflamatorias. El 70% de estos episodios se asocia a infección por parvovirus. Los pacientes presentan palidez y fatiga sin ictericia. La infección por parvovirus puede asociarse a otras complicaciones de la drepanocitosis, como el secuestro esplénico, la encefalopatía y el síndrome de tórax agudo (STA). La recuperación de la crisis aplásica viene precedida de la aparición de eritroblastos circulantes, seguida del aumento de los reticulocitos. Si bien en la mayoría el cuadro se resuelve de manera espontánea, algunos pacientes necesitan soporte transfusional.

SOBRECARGA DE HIERRO

Si bien la transfusión crónica se asocia con numerosos beneficios, con el tiempo conduce a la sobrecarga de hierro. El diagnóstico de esta patología se realiza por:

- **HISTORIA TRANSFUSIONAL:** en general, 20 transfusiones de GRD se asocian a valores de ferritina >1.000 ng/ml (1 ml de GRD contiene 1,08 mg de hierro, por lo que 1 unidad de GRD contiene aproximadamente 200–220 mg de hierro).
- **LABORATORIO:** Un nivel de ferritina >1.000 mg/L es indicación de comenzar con terapia quelante. Debido a que la ferritina es un reactante de fase aguda, se detectan valores aumentados durante las crisis de dolor, infecciones o cualquier inflamación; por lo tanto, hay que dosarla cuando el paciente está asintomático. Se necesitan tres determinaciones seriadas para tomar cualquier decisión terapéutica.
- **RESONANCIA MAGNÉTICA HEPÁTICA Y CARDÍACA:** Son excelentes métodos para cuantificar los niveles de hierro libre en estos órganos. Valores de RMN T2* de corazón >20 ms son considerados normales, entre 10-20 ms son riesgo intermedio y <10 ms son de alto riesgo para enfermedad cardiológica grave. Los valores de RMN hepática normales son <36 micromol/g; valores mayores se clasifican como sobrecarga hepática leve, moderada y severa.

La terapia quelante se describe en la sección de tratamiento.

DOLOR

El dolor es la manifestación principal de la drepanocitosis. La crisis vasooclusiva dolorosa se define como el episodio doloroso que dura al menos cuatro horas. Las crisis de dolor representan la primera causa de hospitalización y generalmente preceden a otras complicaciones de la enfermedad como el STA. El dolor puede ser agudo, subagudo, crónico o esporádico.

Se presenta desde la infancia y es mayor durante la segunda década. La frecuencia de las crisis varía entre y para cada paciente. Así, el 60% tiene al menos un episodio severo por año. La duración es variable, desde horas a días. Los adolescentes y adultos pueden presentar dolor crónico. La presencia de 3 ó más episodios de dolor por año se asocia con disminución de la expectativa de vida.

Existen tres factores que pueden predecir la frecuencia:

- **GENOTIPO:** coexpresión de genotipo α/β talasémico. β^+, α y Hb C disminuyen la frecuencia de las crisis. La Hb fetal tiene efecto protector.
- **HEMOGLOBINA:** los pacientes con niveles de Hb más altos tienen crisis más frecuentes.
- **MICROAMBIENTE:** hipoxia nocturna, apnea del sueño, déficit nutricional (vitamina A), factores emocionales, cambios de temperatura, exposición al frío, deshidratación, acidosis, infección, ingesta de alcohol, tabaco, cirugía, actividad física excesiva e hipertensión arterial son factores de mayor severidad.

La piedra angular del manejo del dolor es el reconocimiento de su existencia y la evaluación de la severidad. Para alcanzar un buen control del dolor, se debe realizar previamente una correcta valoración de causas, mecanismos e intensidad del mismo, lo que permitirá la elección de la mejor estrategia terapéutica, logrando alivio del dolor con el mínimo de efectos adversos. Esta valoración debe ser continua, dado que el proceso patológico y los factores que influyen sobre el dolor cambian con el transcurso del tiempo.

CAUSAS Y MECANISMOS

Los tipos de dolor dependen de la presentación clínica y la fisiopatología que los origina (Tabla 28).

Tabla 28. Tipos de dolor

Mecanismo	Causas
Nociceptivo Somático profundo Somático superficial	Crisis vasoclusivas, infarto óseo, priapismo, dactilitis, dolor incidental Úlceras cutáneas, dolor incidental
Visceral	Infarto de órgano, apendicitis, secuestro esplénico, pancreatitis, colecistitis, úlcera gástrica
Neuropático Periférico Central	Crisis vasoclusivas Evento cerebro-vascular, síndrome talámico, sensibilización central
Mixto	Crisis vasoclusivas

Prevención

- Asistencia regular al control del especialista
- Educación para el paciente y su entorno
- Mantener buena hidratación
- Evitar ejercicio extenuante
- Evitar nadar en agua fría
- Evitar lugares fríos o muy cálidos
- Evitar factores precipitantes (deshidratación, infecciones, altitud, acidosis, diuréticos, hipoxia)
- Conocimiento sobre tratamiento preventivo del dolor considerando dosis terapéuticas y adherencia al tratamiento
- Evaluación:
 - “Dolor es aquello que la persona que lo experimenta dice que es, y existe cuando la persona dice que existe” (McCaffery M & Beebe A). El dolor es único, multidimensional y subjetivo.
 - La elección del método de valoración debe adecuarse a la edad y al desarrollo cognitivo del paciente. En pediatría se utilizan dos tipos de medición:
 - Mediciones conductuales: se fundamentan en la observación de las modificaciones de la conducta del niño en situación de dolor. Se utilizan durante la etapa preverbal o en niños con alteraciones cognitivas. Siempre se debe escuchar la opinión de los padres.
 - Autoinforme: a partir de los tres años de edad, la mayoría de los niños tiene capacidad para comprender el concepto de dolor, percibir su intensidad, señalar el sitio e informarlo. Es el método de elección del proceso de evaluación.
 - Escalas para medir la intensidad del dolor:
 - † Para menores de 6 años (Adaptación de la escala conductual del Instituto Gustave-Roussy). Cuando hay 6 o más signos significan dolor severo:
 - Signos directos
 - Protección antálgica en reposo
 - Protección espontánea de zonas dolorosas
 - Actitud antálgica en movimiento
 - Reacción a la movilización pasiva
 - Reacción al examen de zonas dolorosas
 - Expresión voluntaria
 - Quejas somáticas
 - Localización de zonas dolorosas
 - Atonía psicomotriz
 - Falta de expresividad
 - Desinterés por el mundo exterior
 - Lentitud y escasez de movimientos.
 - † Para mayores de 6 años

- Escala visual análoga (Figura 15): Variante de lo anterior. Sobre una línea de 10 cm se explica lo mismo y se permite que el paciente señale cual es su dolor. Esta escala es más sensible, aunque al ser más subjetiva se utiliza en niños mayores.

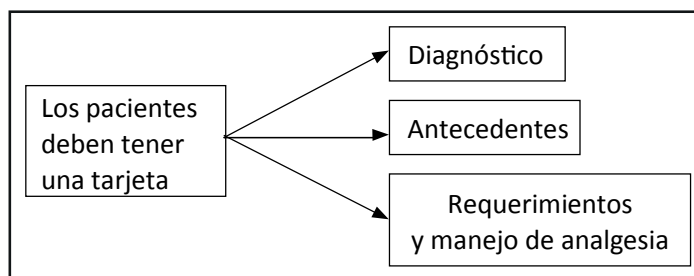
Figura 15. Escalas de dolor - 0: no hay dolor; 1-3: dolor leve; 4-6: dolor moderado; 7-9: dolor severo; 10: dolor intolerable



Manejo del dolor

Los pacientes deben siempre llevar encima información sobre su enfermedad (**Figura 16**).

Figura 16. Información que debe portar el paciente



El dolor se puede manejar en forma ambulatoria o requerir internación.

Ambulatoria: En pediatría, los padres deben ser educados para el manejo oral de la analgesia e hidratación.

Cuando la analgesia oral es insuficiente o los síntomas sugieren complicación deben concurrir al hospital.

Internación: la estrategia para el manejo debe considerar:

- ✓ elección del analgésico: tipo, dosis y vía
- ✓ mantenimiento
- ✓ identificar y tratar efectos adversos
- ✓ evaluación de respuesta: eventual rotación de analgesia
- ✓ suspensión

El manejo médico inicial debe enfocarse en:

1. proveer control rápido del dolor
2. detectar complicaciones que requieran de tratamiento específico:
 - ✓ infección
 - ✓ deshidratación
 - ✓ síndrome torácico agudo
 - ✓ anemia severa

- ✓ colecistitis
- ✓ esplenomegalia
- ✓ crisis abdominales
- ✓ eventos neurológicos
- ✓ priapismo

Control del dolor: Consta de:

1. explicación. La falta de explicación acerca del dolor y de las perspectivas de aliviarlo, sumado a la pérdida del control de la situación, hace que el niño se enoje, asuste y aísle, empeorando la percepción del dolor
 2. reposo
 3. hidratación
 4. oxigenoterapia (si fuera necesario)
1. analgésicos. El tratamiento analgésico apropiado debe elegirse de acuerdo a la severidad del dolor y a los mecanismos involucrados.

La OMS propone los siguientes lineamientos básicos para el manejo del dolor:

- Por Boca: siempre que sea posible la vía de elección es la oral. Si se usa a dosis equianalgésicas, es tan efectiva como la vía parenteral.
- Por reloj: los analgésicos deben ser administrados de forma regular y no según dolor. El objetivo es prevenir la aparición de dolor, para ello es necesario que el paciente reciba la dosis antes que el dolor reaparezca.
- Para cada paciente: toda medicación se debe dosificar según las circunstancias de cada paciente. Lo deseable es establecer una dosis que evite que sienta dolor antes de la próxima crisis. La dosis de opioide adecuada es la que alivia el dolor con el mínimo de efectos adversos.
- Por escalera: el esquema analgésico se elige según la intensidad del dolor: (Figura 15)

Analgésicos utilizados:

- Dolor Leve
 - Antiinflamatorios no esteroides (AINEs)
 - ◆ Ibuprofeno
 - ◆ Naproxeno
 - Paracetamol
- Dolor moderado:
 - Opioides débiles
 - ◆ Codeína (no se recomienda en menores de 12 años)
 - ◆ Tramadol
- Dolor severo:
 - Opioides fuertes
 - ◆ Morfina
 - ◆ Metadona
 - ◆ Fentanilo

Antiinflamatorios no esteroides: se emplean solos para el alivio del dolor leve o combinados con opioides para el alivio del dolor moderado o severo. Ibuprofeno y naproxeno son los universalmente aceptados para usar en drepanocitosis. Son inhibidores de la síntesis de prostaglandinas centrales y periféricas. Todos poseen efecto analgésico, antipirético y antiinflamatorio. Estas drogas tienen un efecto techo, es decir que no se obtiene mayor analgesia al incrementar la dosis, ni al combinar dos drogas de esta misma familia. Tanto el incremento de dosis como la combinación de estas drogas aumentan sus efectos adversos. No hay evidencia que avale seguridad o eficacia de un AINE sobre otro. Dosis:

- Ibuprofeno: 5- 10 mg/kg cada 6 hs (dosis máxima 2,4 g/día)
- Naproxeno: 5-7 mg/kg cada 8-12 hs (dosis máxima 1 g/día).

Los efectos adversos se dividen en:

- predecibles (dosis dependientes)

- o gastrointestinales: gastritis, hemorragia digestiva, úlcera gástrica, dispepsia
- o hematológicos: inhibición reversible de la agregación plaquetaria
- o renales: retención hídrica, fallo renal, nefritis intersticial
- o hepáticos: elevación de transaminasas
- impredecibles (no dosis dependiente)
 - o reacciones alérgicas, rash
 - o cefalea, confusión
 - o trombocitopenia, agranulocitosis, aplasia

Paracetamol: actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a nivel central. Tiene efecto analgésico y antipirético. Una ventaja sobre los AINEs es que no produce gastritis ni alteración a nivel plaquetario, lo que permite que pueda ser asociado a los primeros, pues al tener diferentes mecanismos de acción aumenta la eficacia analgésica sin sumar efectos adversos. No produce daño renal ni hepático, pero debe utilizarse con cuidado en niños con enfermedad hepática. Dosis:

- niños: 10-20 mg/kg cada 6 hs, vía oral
- adultos: 500-1.000 mg cada 6 hs, vía oral (dosis máxima 4 g/día)

Opioides: la codeína es un opioide débil ampliamente utilizado. Su eficacia y seguridad están supeditadas a la variabilidad genética en el metabolismo de la droga. La codeína es una prodroga que es convertida por la enzima CYP2D6 en su metabolito activo morfina, por lo que su eficacia entonces va a estar dada por la cantidad de metabolito activo formado. Las expresiones variables de las enzimas involucradas traen como consecuencia diferencias interraciales e interindividuales en la tasa de conversión y en la concentración plasmática del metabolito activo. Se recomienda no utilizar en niños menores de 12 años. Dosis: 1-1,5 mg/kg, cada 4-6 hs, por vía oral.

El tramadol es un opioide débil sintético derivado de la morfina. Sus mayores ventajas son que no produce constipación y que tiene efecto sobre el dolor neuropático. Dosis:

- niños: 1-2 mg/kg cada 6-8 hs, vía oral o endovenosa; dosis máxima 3-6 mg/kg/día
- adultos: 50-100 mg cada 6-8 hs, vía oral o endovenosa; dosis máxima 400 mg/día

La morfina es la droga patrón del grupo de opioides potentes, con la que se comparan las propiedades equianalgésicas de otros fármacos. Es más económica, existen preparaciones magistrales, es de gran accesibilidad, su administración se puede realizar por diferentes vías (oral, endovenosa, subcutánea, intratecal, rectal, epidural) y como no tiene dosis tope se puede aumentar hasta aliviar el dolor. La indicación de morfina se basa en la intensidad del dolor y no en el pronóstico de vida del paciente. En el fallo renal la excreción del metabolito activo se encuentra disminuida, por lo que es necesario reducir las dosis para evitar efectos adversos. En fallo hepático se debe aumentar el intervalo.

Dosis inicial*:

- vía oral: 0,15-0,30 mg/kg cada 4 hs
- vía endovenosa o subcutánea continua: 0,03-0,06 mg/kg/hora
- vía endovenosa o subcutánea intermitente: 0,05-0,15 mg/kg cada 4 hs

*En menores de 6 meses usar 1/3-1/4 de la dosis y con monitoreo

Rescates:

- vía endovenosa continua: 25% de la dosis/kg/hora
- vía endovenosa intermitente: 25% de la dosis
- vía oral: 50% de la dosis

Aumento de dosis, con más de dos rescates:

- vía endovenosa continua: 15% por hora
- vía endovenosa intermitente: 25% de la dosis
- vía oral: primer aumento 50% de la dosis, siguientes 25% de la dosis

Descenso de dosis:

- más de 3 días por vía endovenosa o de 7 días por vía oral: 25% cada 48 horas
- xxno debe modificarse el intervalo entre dosis.

Fórmulas magistrales:

- solución acuosa 20/00: clorhidrato de morfina 2.000 mg
agua destilada 1.000 ml
se puede preparar en cualquier concentración (3, 6, 100/00)
- preparación sublingual: clorhidrato de morfina 500 mg
agua destilada 25 ml
1 gota= 1mg.

Siempre y desde el inicio del tratamiento deben utilizarse laxantes al indicar morfina.

Equivalencias:

- de vía endovenosa a oral: multiplicar por 2,5
- de vía oral a endovenosa: dividir por 2,5
- de vía oral a subcutánea: dividir por 2
- de vía subcutánea a oral: multiplicar por 2

La metadona y el fentanilo en general no son de utilidad en drepanocitosis y deben ser manejados por el especialista.

Consideraciones sobre la administración de opioides:

- ✓ Aunque la vía de administración oral es la de elección, el paciente que requiere alivio urgente por dolor severo debe ser tratado con opioides parenterales (vía subcutánea o endovenosa).
- ✓ No deben administrarse simultáneamente dos opioides, ya que pueden antagonizarse entre sí y provocar mayor dolor.
- ✓ Cuando se administran opioides por vía oral, es de buena práctica aumentar la dosis nocturna al doble para permitir ocho horas de sueño sin interrupciones, permitiendo un descanso adecuado.

Técnicas no farmacológicas para el control del dolor: son todas aquellas técnicas, prácticas y métodos diseñados para brindar bienestar físico emocional, mental y espiritual, sin la utilización de medicinas, ya sean estas alopáticas u homeopáticas. Si bien algunas de estas prácticas pueden ser enseñadas al paciente para su autoadministración, como es el caso de la meditación o técnicas de respiración, otras tantas requieren la participación activa de un facilitador. Han demostrado ser muy útiles como terapia complementaria de la analgesia en situaciones de dolor acompañado de ansiedad. Algunas de ellas son: técnicas sensorceptivas como el Reiki, sonidos con cuencos, técnicas de respiración, visualización, imaginación guiada, bioenergética, meditación guiada o con mantras, arte terapia.

El manejo del dolor en pacientes con drepanocitosis es multidisciplinario

Daño orgánico crónico

Complicaciones neurológicas

Accidente cerebrovascular (ACV): ocurre en el 11% de pacientes menores de 20 años y en 24% de los adultos hasta los 45 años. El pico máximo de incidencia es entre 2-10 años. Los territorios más frecuentemente involucrados son la carótida interna distal y proximal de la cerebral anterior y media. El ACV es isquémico o trombótico en el 75% de los pacientes pediátricos, siendo más frecuente el hemorrágico en los adultos.

La presión sistólica elevada, la leucocitosis y la anemia severa se correlacionan con injuria cerebral.

Los eventos agudos en sistema nervioso central (SNC) están asociados con edad, antecedentes de ACV, accidente isquémico transitorio (AIT) y síntomas neurológicos.

Prevención primaria de ACV isquémico:

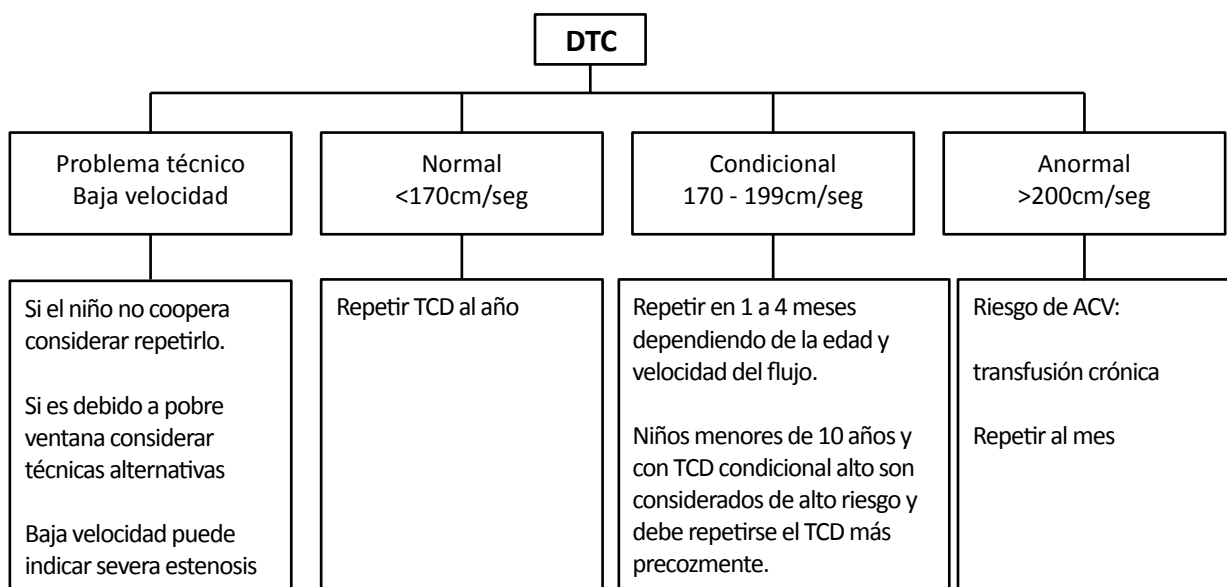
En la tabla 29 se muestran los valores para interpretación de resultados del Doppler transcraneal (DTC).

Tabla 29. Interpretación de resultados del Doppler transcraneal

Normal		< 170 cm/seg
Condicional	Bajo	170 - 184 cm/seg
	Alto	185 - 199 cm/seg
Anormal		> 200 cm/seg

Este estudio detecta niños con riesgo de ACV cuando la velocidad de flujo es mayor de 200 cm/seg en carótida interna distal o cerebral media proximal. El 10% de pacientes con S/S y S/β talasemia tienen velocidad de flujo >200 cm/seg. La frecuencia de realización de DTC para prevención del ACV se muestra en la Figura 17. Con DTC anormal la conducta terapéutica es transfusión crónica y tratamiento quelante. El patrón oro con las transfusiones es mantener la Hb S por debajo del 30%. La frecuencia transfusional es individual para cada paciente y debe evaluarse de acuerdo al nivel de Hb S pretransfusional. La media es 4 semanas (3-5). Los valores significativos de disminución de la velocidad de flujo se constatan luego de 10 meses de transfusiones. Las transfusiones no deben suspenderse aún en pacientes con DTC normal, ya que al año de suspendidas el 50% recidiva (ACV, STA o crisis de dolor). Las transfusiones crónicas disminuyen el riesgo de ACV primario en el 92% del grupo de alto riesgo.

Figura 17. Frecuencia de Doppler transcraneal para manejo de la prevención



Manejo del ACV:

Ante sintomatología compatible con ACV deberán realizarse imágenes para la confirmación del mismo: TAC (isquemia-hemorragia), RMN (no administrar contraste hiperosmolar).

La terapia transfusional puede requerir transfusión simple, eritroaféresis o exsanguinotransfusión; la decisión de transfusión-exsanguinotransfusión está en relación al nivel de hemoglobina. Objetivo: disminuir Hb S <30%. El nivel de hemoglobina post-procedimiento no debe ser mayor 11 gr/dl.

En pacientes sin tratamiento la mortalidad es de 20-70% de secuelas motoras y déficit intelectual.

ACV secundario/recurrente:

- ✓ Sin tratamiento: El 50-90% tienen ACV recurrente
- ✓ Con tratamiento: El 10-23% tienen ACV recurrente

Transfusión y tratamiento quelante son la mejor opción para pacientes con ACV

En paciente con ACV-ACV/recurrente en régimen transfusional debe evaluarse donante para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

enfermedad cerebrovascular preexistente: además del DTC deben realizarse RMN y angiorresonancia (ARM), con el objetivo de pesquisar imágenes parenquimatosas y vasculopatía cerebral. Se deben investigar especialmente:

- ✓ imágenes parenquimatosas
 - localización: cortical/subcortical
 - leucoencefalopatía

- infarto
- √ vasculopatía: estenosis: localización, longitud, severidad

Infarto cerebral silente (ICS): se define como imágenes patológicas en la RMN sin historia de síntomas neurológicos de ACV. La frecuencia es de 20-27% en niños menores de 6 años y 37% antes de los 14 años. El hallazgo de ICS se asocia con compromiso neurocognitivo y riesgo de ACV. El ICS puede ocurrir a pesar de las transfusiones crónicas (28%) para la prevención de ACV recurrente. La hidroxiurea puede prevenir/reducir la progresión de ICS.

Síndrome de Moya–Moya: puede constatarse en pacientes con antecedentes de ACV. Se asocia con deterioro intelectual y riesgo de eventos cerebrovasculares posteriores (ACV–AIT). El manejo va desde la transfusión crónica (prevención de ACV secundario) a técnicas neuroquirúrgicas directas o indirectas de revascularización. Debe evaluarse el seguimiento y conducta con el servicio de neurocirugía.

Recomendaciones para complicaciones neurológicas: se detallan en la Tabla 30.

Complicaciones pulmonares

Síndrome de tórax agudo: es un evento pulmonar caracterizado por síntomas respiratorios (dolor, tos, hipoxia, taquipnea), fiebre y nuevo infiltrado pulmonar. Es la segunda causa de hospitalización en pacientes con drepanocitosis. Su diagnóstico y tratamiento precoz disminuyen la morbimortalidad.

Factores predisponentes: la incidencia de STA es dependiente de edad, genotipo y manifestaciones hematólogicas. Es tres veces más común en niños que en adultos, siendo más severo en éstos. El pico de incidencia en la edad pediátrica es de 2-4 años. El STA es más común en los genotipos Hb S/S y S/β ° talasemia, y menos frecuente en Hb S/C y S/β +. La coexpresión de delecciones del gen α, recuento plaquetario aumentado, Hb fetal aumentada y anemia severa disminuyen la incidencia, mientras que la leucocitosis la aumenta. Coexpresión de patología y fármacos: los pacientes asmáticos tienen mayor riesgo de STA, al igual que la anestesia y el tratamiento analgésico, los cuales pueden producir hipoventilación y atelectasia.

El 50% de los STA ocurre después de hospitalización por crisis de dolor. Con posterioridad al STA puede ocurrir ACV (media 2 semanas); el mismo es secundario al impacto de la inflamación en el flujo cerebral.

Tabla 30. Recomendaciones para el manejo de las complicaciones neurológicas

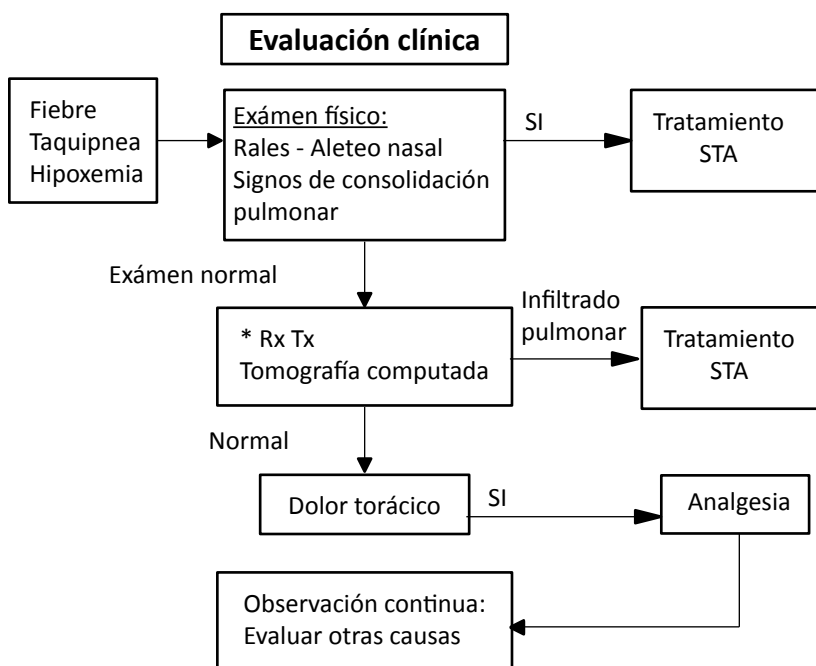
- Información a familia y paciente sobre los síntomas de accidente cerebrovascular
- Evaluación de imágenes (su frecuencia estará en relación a los resultados)
 - o Doppler transcraneano
 - o Resonancia magnética
 - o Angiorresonancia
- Evaluación neurocognitiva: lenguaje, comprensión, inteligencia, memoria
- Prevención de ACV primario
 - o Doppler transcraneal en mayores de 2 años
 - o La frecuencia se correlacionará con los resultados
 - o Pacientes de alto riesgo: transfusión crónica (simple-eritrocitaféresis) y tratamiento quelante
- ACV / ACV secundario
 - o Transfusión crónica
 - o Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
 - o Hidroxiurea
- Manejo psicosocial

Causas

La etiología es generalmente multifactorial. En el 38% de los STA se puede constatar la causa: infección, embolia grasa o infarto pulmonar. Los agentes etiológicos de las infecciones son, por orden de frecuencia: Clamydia, Mycoplasma, Virus sincicial respiratorio, Estafilococo coagulasa positivo, S. neumoniae, Parvovirus, Rinovirus, Influenza (evaluar epidemia N1 H1). El diagnóstico de embolia grasa se basa en la identificación de macrófagos cargados de lípidos en sangre, orina, esputo inducido o lavado broncoalveolar. El antecedente de dolor óseo sugiere el diagnóstico presuntivo de infarto de médula ósea y embolización.

Diagnóstico y manejo: en la Figura 18 se muestra un flujograma para la evaluación clínica y manejo terapéutico del STA.

Figura 18. Diagnóstico y manejo del síndrome de tórax agudo



* Los hallazgos radiológicos pueden ser tardíos, evaluar tomografía computada ante diagnóstico presuntivo

El manejo del STA debe comprender:

1. Mantener adecuada ventilación: incentivar la espirometría para pacientes hospitalizados por dolor con tratamiento analgésico (opioides), por la depresión del SNC e hipoventilación (frecuencia cada 2 horas).
2. Evaluación de laboratorio e imágenes: hemograma, básico de coagulación, hemocultivo, virológico, imágenes (radiografía de tórax y TAC, preferentemente helicoidal).
3. Saturometría y oxigenoterapia: los pacientes hipoxémicos requieren oxigenoterapia o B-Pap pudiendo necesitar asistencia respiratoria mecánica.
4. Antibióticos: los pacientes sin adherencia a profilaxis con penicilina o esquema de vacunación anti-neumocócica deben tener cobertura para neumococo. Se sugiere cefalosporinas de tercera generación; la vancomicina tiene cobertura para estafilococo aureus. Cuando influenza es endémico incluir oseltamivir.
5. Manejo hidroelectrolítico: la hidratación endovenosa en pacientes con STA tiene riesgo de edema pulmonar si se utilizan líquidos hipotónicos. Se sugiere esquema de hidratación con dextrosa al 5% y 75 mEq de Na para reducir el riesgo de hiponatremia.
6. Transfusión simple/exanguinotransfusión parcial: la decisión está en relación del nivel de hemoglobina. La transfusión mejora la saturación de oxígeno y el nivel de hemoglobina. La indicación precoz dentro de las 24 hs mejora la recuperación. La exanguinotransfusión está indicada como tratamiento de primera línea en pacientes no anémicos, en los cuales el nivel de hemoglobina puede incrementarse a >11 g/dL.
7. Analgesia: preferentemente utilizar AINEs por el efecto depresor de los opioides.
8. Hidroxiurea: los pacientes con antecedentes de STA deben iniciar terapéutica con HU. En pacientes adultos disminuye la tasa de recurrencia en un 50% y el requerimiento transfusional en un 30%. En pacientes pediátricos de 8-17 meses de edad en tratamiento con HU la incidencia del STA se redujo 73% en el curso del segundo año de tratamiento. En la población pediátrica con STA recurrente que no responde a la HU o no tiene adherencia a la terapia está indicada la transfusión crónica.
9. Corticoides: su uso es controvertido como tratamiento adyuvante por el riesgo de readmisión por crisis de dolor.

10. Asma y drepanocitosis: en pacientes asmáticos con STA utilizar broncodilatadores cada 4 horas. NO se recomienda su utilización en pacientes no asmáticos.

STA recurrente se asocia con enfermedad pulmonar y muerte precoz

Evaluar donante histocompatible para trasplante de células hematopoyéticas

Complicaciones cardiovasculares

Hipertensión pulmonar (HP): es una complicación de frecuencia variable. Se define por una presión media de la arteria pulmonar de 25 mmHg determinada por cateterismo cardíaco (patrón oro para diagnóstico) o, indirectamente, por estudio ecocardiográfico que demuestre presión sistólica de la arteria pulmonar aumentada, evaluada por velocidad de regurgitación en tricúspide $>2,7$ m/s. Estos hallazgos no equivalen a HP y el valor predictivo es del 25–33% en la población adulta. En pediatría el cateterismo cardíaco se realiza poco frecuentemente, por lo que los datos de HP son limitados y restringidos al ecocardiograma, teniendo menor valor predictivo de pronóstico que en adultos.

La patogénesis es multifactorial y se asocia con alta tasa de hemólisis, biodisponibilidad de óxido nítrico, hipoxemia crónica, insuficiencia renal, úlceras en miembros inferiores, edad, intolerancia al ejercicio, estado de hipercoagulabilidad y asplenia.

Tratamiento y seguimiento se deben realizar en forma conjunta con Cardiología. Debe evaluarse donante histocompatible para el trasplante de células hematopoyéticas.

Complicaciones hepatobiliares y gastrointestinales

Secuestro hepático: se observa en 10% de los pacientes y se caracteriza por dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia súbita dolorosa, náuseas, fiebre e ictericia; el laboratorio muestra agravamiento de la anemia y ligero aumento de transaminasas y de bilirrubina. El cuadro cede en menos de 2 semanas con analgesia e hidratación. El tratamiento consiste en expansión y transfusión simple, debiendo evitarse la hiperviscosidad. En determinados casos se debe evaluar la necesidad de exsanguinotransfusión.

Complicaciones esplénicas

Se deben a la interacción única del órgano con los drepanocitos y a la posterior disfunción de éste. Entre las complicaciones más frecuentes se encuentran el secuestro esplénico, ya tratado en otra sección, el infarto, y el hiperesplenismo con exacerbación de la anemia. Los infartos, si bien pueden desarrollarse de manera aguda, suelen ser crónicos ocasionando hipoesplenia o asplenia, responsables de mayor susceptibilidad a las infecciones.

Complicaciones del crecimiento y desarrollo

Los niños con drepanocitosis tienen peso, talla e índice de masa corporal significativamente más bajos con respecto a individuos control, así como también retardo puberal. La causa es multifactorial y puede explicarse por la asociación de nutrición inadecuada, función endócrina anormal y mayor gasto calórico relacionado con la anemia, la expansión medular y el aumento de actividad cardiovascular.

Complicaciones musculares, óseas y cutáneas

Dactilitis, necrosis avascular, osteomielitis, osteopenia, osteoporosis y úlceras en miembros inferiores son frecuentes en la drepanocitosis. Sus características son similares a las de la población general pero se manifiestan en edades más tempranas y su evolución suele ser mala. La principal etiología causante de estas complicaciones es la vasoclusión, pero la infección, la hemólisis y otras comorbilidades, como diabetes o enfermedades reumatológicas, favorecen su aparición. El edema, eritema y la fiebre son consecuencia de la necrosis tisular y la hemólisis y los pacientes suelen presentar dolor en el sitio afectado.

Necrosis avascular (NAV): es la complicación ósea más grave; en los niños la localización más frecuente es la femoral. La incidencia aumenta en los pacientes que coheredan α talasemia y en aquéllos que presentan una tasa elevada de crisis de dolor y hematocritos elevados. La fisiopatología no se conoce pero se postula que es el resultado de la obstaculización de los sinusoides medulares, la necrosis medular y la cicatrización con aumento de la presión intramedular, necrosis de la superficie articular, resorción ósea y colapso epifisario. El diagnóstico se basa en la sospecha y el uso de RMN y radiografías; la RMN puede identificar cambios antes que los estudios convencionales. El tratamiento es limitado y a menudo desalentador. A pesar

de la intervención temprana, el remplazo de cadera puede llegar a ser necesario. La epidemiología de la NAV de cabeza del húmero es similar a la de la femoral aunque en general los pacientes presentan menos síntomas.

Osteomielitis: es otra complicación ósea frecuente, que debe sospecharse para proceder a realizar los estudios necesarios (imágenes y cultivos) previo al tratamiento antibiótico, el que deberá cubrir inicialmente *Salmonella* y *Staphylococcus aureus*, y se modificará en base a los resultados bacteriológicos.

Úlceras de miembros inferiores: se presentan a partir de la adolescencia y constituyen un problema grave. Un conjunto de factores son responsables de su aparición, siendo importante la mayor presión venosa en las piernas. Son menos frecuentes en individuos con concentración alta de Hb F. La incompetencia venosa sería responsable de la aparición y curación lenta de las úlceras. El subfenotipo hemolítico con la menor biodisponibilidad de óxido nítrico favorecería el desarrollo de esta complicación. El tratamiento requiere debridación, higiene, reposo y elevación del miembro afectado. Se recomienda el uso preventivo de medias de compresión elástica. La recurrencia de las úlceras en miembros inferiores acompañadas de mionecrosis obliga a descartar diabetes como comorbilidad.

Complicaciones renales y genitourinarias

Complicaciones renales: Las más frecuentes son hipostenuria, hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico y uremia. La producción de eritropoyetina está disminuida posiblemente por daño renal.

La hipostenuria se desarrolla en etapa temprana y puede ser revertida temporalmente por las transfusiones. El medio hipertónico de la médula renal favorece la falciformación, lo que determina un menor flujo y alteración del sistema de contracorriente. La pérdida obligatoria de agua favorece la deshidratación. La nicturia y la enuresis son frecuentes. La pérdida de sodio puede ocasionar hiponatremia.

La hematuria, secundaria a necrosis papilar, suele ser leve pero en algunas circunstancias es macroscópica. Puede ser, además, la presentación de un tumor renal, habiéndose observado una incidencia alta entre los pacientes con drepanocitosis.

La proteinuria con frecuencia progresa a síndrome nefrótico y posteriormente a fallo renal, causa común de muerte entre los adultos. La microalbuminuria (relación albumina/creatinina >20) se presenta en 40% de los adultos y en un porcentaje similar en niños entre 10 y 18 años. La proteinuria se asocia a niveles bajos de hemoglobina, VCM elevados, leucocitosis y mayor severidad clínica.

La uremia es una complicación poco frecuente en niños y puede ser el resultado de síndrome nefrótico o glomerulonefritis. La naturaleza de la lesión no es clara y puede ser consecuencia del depósito de hierro, complejos antígeno anticuerpo o fagocitosis mesangial de drepanocitos.

Priapismo: el priapismo se puede presentar a cualquier edad y suele ser desencadenado por múltiples factores (estimulación sexual prolongada, fiebre, exposición al frío, falta de evacuación de la vejiga, deshidratación). Se describen diferentes formas de presentación de esta complicación:

- ✓ múltiples episodios breves (entre 2-3 horas)
- ✓ prolongado agudo (< 24 horas), que puede durar semanas
- ✓ crónico (induración indolora de años de duración)
- ✓ agudo-crónico, con episodios de dolor que complican la induración crónica.

La intervención temprana evita la fibrosis peneana y la impotencia. No hay una guía para su tratamiento y se recomienda:

- ✓ orinar frecuentemente
- ✓ realizar ejercicios
- ✓ incrementar la ingesta de líquidos
- ✓ iniciar el tratamiento analgésico

De no resolverse en horas requiere tratamiento parenteral, aspiración intracavernosa e instilación de un agonista α . La utilidad de las transfusiones de GRD es controvertida. La cirugía se considera si el cuadro no resuelve luego de 12-24 horas de instituido el tratamiento.

Complicaciones infecciosas

Las infecciones son una causa común de muerte. El riesgo de sepsis y meningitis es superior al 15 % en niños menores de 5 años, con una mortalidad del 30%. La sepsis a neumococo es 400 veces mayor que en la población normal, mientras que la sepsis a *H. influenzae* es 2-4 veces más frecuente. Las infecciones producidas por estos microorganismos son más frecuentes y severas que en la población general. La vulnera-

bilidad depende de la disfunción esplénica; tener en cuenta que el hecho de palpar el bazo no significa que su función esté conservada.

Ante un paciente con hipertermia se debe proceder a realizar, además del examen físico completo, hemograma, cultivos (fauces, sangre y orina) y radiografía de tórax. Se deben administrar antibióticos por vía parenteral hasta obtener el resultado de los estudios. El manejo ambulatorio o en internación depende de la situación clínica de los mismos.

La prevención de las infecciones exige, además de la administración profiláctica de penicilina, las inmunizaciones regulares, incluyendo vacunación contra *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, virus Hepatitis A y B, y vacuna antigripal.

Complicaciones oftalmológicas

Ocurren en más del 90% de los pacientes y suelen ser de naturaleza insidiosa, exigiendo el control anual para su detección. La evaluación requiere determinación de la agudeza visual, medición de la presión ocular, examen de las estructuras anteriores y posteriores del ojo, incluyendo la retina, y angiografía con fluoresceína.

La retinopatía puede ser proliferativa o no proliferativa. La retinopatía no proliferativa se produce por el infarto arteriolar retiniano con hemorragia y no requiere tratamiento. La complicación más grave es la retinopatía proliferativa, que puede progresar a la ceguera. La isquemia macular y la ceguera a los colores han sido reportadas como prevalentes en los pacientes con drepanocitosis, aun sin evidencia de lesiones retinianas. La pérdida aguda y dolorosa de la visión por oclusión de la arteria central de la retina puede resolverse espontáneamente, pero se recomienda la exsanguinotransfusión cuando ambas arterias se encuentran comprometidas.

Complicaciones óticas

La sordera ha sido reportada en pacientes jamaquinos y americanos, no teniendo relación con historia previa de otitis media o meningitis. La fisiopatología de esta complicación estaría relacionada a la falciformación en el lecho vascular coclear.

Tratamiento

Las terapéuticas disponibles para esta enfermedad incluyen tratamiento transfusional, hidroxiurea, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) y tratamiento quelante de hierro.

Terapia transfusional

Los principales objetivos a alcanzar con la terapia transfusional son:

- ✓ mejorar la capacidad de transporte de oxígeno y su distribución a los tejidos aumentando el nivel de hemoglobina total
- ✓ disminuir la viscosidad sanguínea y aumentar la saturación de oxígeno diluyendo la concentración de Hb S
- ✓ suprimir la producción endógena de glóbulos rojos portadores de Hb S debido a una mejor oxigenación tisular.

La transfusión de GRD en los pacientes con drepanocitosis ayuda a mejorar la anemia sintomática, así como a prevenir y/o resolver fenómenos vasoclusivos. Además, la implementación de transfusiones de GRD ha reducido las complicaciones de la enfermedad y mejorado la calidad de vida de los pacientes.

Las transfusiones pueden dividirse en dos categorías principales:

- intermitentes o episódicas o terapéuticas: son administradas generalmente para tratar diferentes manifestaciones agudas de la drepanocitosis
- crónicas o profilácticas: se administran de forma programada con una frecuencia determinada para prevenir complicaciones o progresión de la enfermedad.

Existen dos métodos para el manejo transfusional:

- transfusión simple: consiste en la administración de una dosis simple de GRD
- exsanguinotransfusión (automatizada o manual): Se administra un volumen mayor de GRD, a la vez que se remueven los hematíes del paciente. El volumen de recambio va a estar determinado por el nivel de Hb S residual que se desee en el paciente (p.ej: <30%). El nivel de hemoglobina total no debe superar los 10 g/dL ya que niveles superiores ocasionan hiperviscosidad y riesgo de fenómenos vasoclusivos.

La elección entre uno u otro método está dada por la decisión y evaluación médica de la complicación

actual y la situación clínica y hematológica del paciente, considerando nivel de hemoglobina total, concentración de Hb S, accesos vasculares, edad y peso.

Indicaciones

Transfusiones episódicas: son la mayoría de las indicaciones para el tratamiento de manifestaciones agudas que requieren terapia transfusional. Incluye también algunas situaciones de tipo “profiláctica” en la que la transfusión es indicada previo a un procedimiento quirúrgico. Son las siguientes:

- Anemia aguda sintomática: en general, los pacientes anémicos que están clínicamente estables y con recuento de reticulocitos elevado, no deben ser tratados con terapia transfusional. Al aparecer síntomas de anemia aguda debidos a pérdida de sangre, destrucción de glóbulos rojos, supresión de la eritropoyesis o secuestro esplénico, la transfusión simple de GRD es la primera línea de tratamiento y sirve para mejorar los síntomas de compromiso cardíaco o respiratorio.
- Crisis aplásica: se recomienda corregir los niveles muy bajos de hemoglobina y prevenir la sobrecarga cardíaca, por lo que se sugiere administrar la dosis completa (10 o 14 mL/kg) en 2 alícuotas, cada una transfundida en un lapso de 4 hs.
- Secuestro esplénico o hepático: es de elección la transfusión simple a la mitad de la dosis estándar (5-7 mL/kg), ya que una vez finalizada la misma el bazo libera hematíes a la circulación en un fenómeno conocido como autotransfusión, determinando niveles más elevados de hemoglobina con el consecuente riesgo de hiperviscosidad.
- Infarto cerebral: el tratamiento con exsanguinotransfusión debe ser efectuado lo antes posible para reducir rápidamente los niveles de Hb S y limitar la progresión de la falciformación en los vasos del SNC. El objetivo es alcanzar una concentración de hemoglobina de 9-10 g/dL y de Hb S <30%.
- Síndrome torácico agudo: la transfusión de GRD tempranamente en el curso del síndrome torácico agudo es un componente importante en el tratamiento. La exsanguinotransfusión inmediata produce mejoría del cuadro clínico dentro de las 48 hs del diagnóstico, mientras que la transfusión simple también lo hace si es implementada dentro de las 24 hs del diagnóstico. La recomendación actual es administrar una transfusión simple en pacientes con menor compromiso respiratorio y exsanguinotransfusión en pacientes con deterioro progresivo de la función respiratoria (PaO₂ <70 mmHg).
- Fallo multiorgánico agudo: es una complicación grave que afecta pulmones, hígado y/o riñones, probablemente debido a múltiples infartos vasculares secundarios a oclusión vascular debida a glóbulos rojos patológicos. Se recomienda la transfusión en cualquiera de sus métodos, con el objetivo de revertir la disfunción orgánica y mejorar la sintomatología. En presencia de anemia la transfusión simple es la primera opción de tratamiento.
- Infección severa: no es una indicación para la transfusión terapéutica, excepto en caso que se desarrolle una anemia sintomática (punto 1).
- Previo a cirugía con requerimiento de anestesia general: la terapia transfusional disminuye la frecuencia de complicaciones perioperatorias relacionadas a la drepanocitosis. Existen controversias acerca del mejor régimen preoperatorio para estos pacientes, considerando dos terapéuticas: una más agresiva, con el objetivo de una hemoglobina de 10 g/dL y una Hb S <30%, y otra más conservadora que focaliza el tratamiento en el nivel global de hemoglobina exclusivamente (=10 g/dL). El National Institutes of Health continúa recomendando la transfusión simple preoperatoria para mantener y no exceder un nivel de hemoglobina de 10 g/dL en el intra y postoperatorio.
- Previo a cirugía ocular: si bien la cirugía ocular se realiza habitualmente bajo anestesia local, la naturaleza de la microvasculatura del ojo, sumada a la importancia de prevenir el daño permanente, lleva a la utilización de terapia transfusional preoperatoria, con un manejo similar al relatado en el punto anterior.

Transfusiones crónicas: las indicaciones son las siguientes:

- Prevención de la recurrencia del infarto cerebral: la recomendación es administrar una transfusión simple cada 3-4 semanas, con la intención de mantener niveles de Hb S <30% y un hematocrito ≤30%. También puede realizarse exsanguinotransfusión con el mismo objetivo.
- Prevención del primer episodio de infarto cerebral: es indicación de transfusión crónica cada 3-4 semanas por cualquiera de los dos métodos en pacientes con un DTC anormal.

- Embarazo complicado: la transfusión profiláctica no es una indicación en pacientes que cursan un embarazo normal, pero distintas complicaciones (preeclampsia, eclampsia, embarazo gemelar, mortalidad perinatal previa, falla renal, anemia severa, etc.) pueden requerir transfusiones profilácticas. El nivel de hemoglobina es el mejor determinante del método a utilizar: si la concentración es <5 g/dL y el recuento de reticulocitos es <3% se recomienda la transfusión simple; si la hemoglobina se encuentra entre 8-10 g/dL se prefiere la exsanguinotransfusión, para alcanzar una hemoglobina total de 10 g/dL con un nivel post transfusional de Hb S <50%.
- Fallo renal crónico: estos pacientes desarrollan una anemia progresiva secundaria a la falta de producción de eritropoyetina por el riñón. En estos casos, la transfusión simple de forma crónica ayuda a prevenir la anemia severa sintomática.
- Hipertensión pulmonar: hay evidencia sugiriendo que la terapia transfusional crónica en cualquiera de sus métodos sería beneficiosa en los pacientes con hipertensión pulmonar, no sólo para reducir la progresión de la enfermedad sino también para revertir los síntomas de una enfermedad reciente.
 - Prevención de la recurrencia del STA
 - Prevención de la recurrencia del secuestro esplénico

Transfusiones controvertidas: son las indicaciones en las que aún se requiere una mejor evidencia científica para poder emitir una recomendación fundamentada.

- Episodios frecuentes de dolor: un protocolo de transfusión profiláctica cada 3-4 semanas con cualquiera de los métodos, con el objetivo de mantener un nivel de Hb S <30%, podría servir para mejorar los síntomas.
- Priapismo: la transfusión constituye la segunda línea de tratamiento cuando la sintomatología persiste por más de 24-48 hs.
- Crisis aguda de dolor: no se recomienda terapia transfusional en estos casos, dado que podría empeorar el cuadro clínico.
- Embarazo normal
- Retardo del crecimiento
- Accidente cerebrovascular silente
- Complicaciones oftalmológicas graves
- Insuficiencia renal

Efectos adversos

Existen diversos efectos adversos asociados a la terapia transfusional, que pueden ocasionar complicaciones a corto y/o largo plazo en pacientes con drepanocitosis:

- Reacciones adversas inmunomediadas
 - o Reacción febril no hemolítica. Se previene con la administración de la transfusión utilizando “filtros de leucorreducción”
 - o Aloinmunización a antígenos eritrocitarios (reacción hemolítica tardía). Para prevenirla se recomienda utilizar GRD con el mismo inmunofenotipo Rh extendido (D, C, c, E, e) y Kell del paciente. Esto requiere de “programas de captación y fidelización de donantes” y un trabajo en equipo multidisciplinario entre Hematología y Medicina Transfusional.
 - o Autoinmunización a antígenos eritrocitarios.
 - o Aloinmunización a antígenos anti-HLA o anticuerpos antiplaquetarios específicos. Prevenible con la utilización de filtros de leucorreducción.
- Reacciones adversas no inmunomediadas:
 - o Sobrecarga de hierro.
 - o Infecciones transmisibles por transfusión.

Hidroxiurea

Es la única medicación aprobada para el tratamiento de la drepanocitosis. Tiene múltiples efectos beneficiosos que pueden contribuir a su eficacia:

- ✓ inducción de la producción de Hb F, con el incremento concomitante de la hemoglobina total, disminución de la hemólisis con disminución de la liberación de hemoglobina libre e inhibición de

la polimerización de la Hb S por la mezcla con moléculas híbridas ($\alpha_2\beta\text{S}\gamma$) con mayor solubilidad que la Hb S.

- ✓ a través de su efecto mielosupresor reduce el recuento leucocitario y la expresión de las moléculas de adhesión que contribuyen a la vasoclusión.
- ✓ modifica las interacciones eritrocito-endotelio y las propiedades reológicas de las células que contienen Hb S.

Los efectos sobre el número de crisis dolorosas y STA han sido confirmados por estudios aleatorizados placebo control en adultos. La experiencia en niños no es tan extensa, pero distintos ensayos clínicos han demostrado disminución en número de hospitalizaciones, transfusiones, STA, dactilitis y crisis vasoclusivas, así como mejoría de los parámetros de laboratorio.

La toxicidad a corto plazo es similar en niños y adultos, siendo la mielosupresión dosis-dependiente y revertiendo con la suspensión de la droga.

Históricamente, la HU ha sido reservada para pacientes con complicaciones graves, pero la evidencia actual sugiere que debe ser considerada para todos los pacientes con Hb S/S o Hb S/ β^0 Talasemia a fin de prevenir o revertir el daño orgánico crónico.

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

El TCPH es el único tratamiento curativo, por lo que para su indicación debe considerarse el riesgo/beneficio. El trasplante histocompatible posterior a un régimen de acondicionamiento mieloablativo tiene 90-94% de supervivencia global, 82-100% de supervivencia libre de enfermedad, tasa de rechazo de 8-18% y mortalidad relacionada al TCPH de 4-14%. La administración de globulina antitimocito disminuye el porcentaje de rechazo a menos del 10%. La incidencia de enfermedad injerto-versus-huésped (aguda/crónica) es de 6-35%.

Objetivos

Lograr estabilización de la función orgánica y disminución gradual de síntomas en SNC, en pulmón y en la frecuencia de las crisis de dolor.

Indicaciones:

A. Con donante histocompatible relacionado

- ✓ Menores de 17 años (considerarlo precozmente en pacientes con Hb S/S o S/ β^0)
- ✓ ACV
- ✓ STA recurrente a pesar del tratamiento de soporte
- ✓ Fenómeno vasoclusivo recurrente y severo (a pesar del tratamiento de soporte) que requiera más de tres internaciones por año durante 3-4 años
- ✓ Aloinmunización
- ✓ Hipertensión pulmonar
- ✓ Neuropatía
- ✓ Compromiso óseo severo
- ✓ Retinopatía
- ✓ Criterios de exclusión: uno o más de los siguientes:
 - Karnofsky <70%
 - Fibrosis portal (moderada o severa)
 - Fallo renal (volumen de filtrado <30%)
 - Estadío III-IV de enfermedad pulmonar
 - Cardiomiopatía

B. Con donante histocompatible no relacionado

El donante no relacionado debe ser considerado cuidadosamente con el centro de trasplante con experiencia en hemoglobinopatías, en forma individual,

El TCPH debe ser evaluado en forma individual

Tratamiento quelante

Indicaciones:

- ✓ edad >2 años
- ✓ en terapia transfusional crónica
- ✓ ferritina sérica seriada >1.000 ng/l
- ✓ sobrecarga hepática (>36 micromol/gr)y/o cardíaca (<20 ms)

Esquema de tratamiento y manejo:

De los tres compuestos quelantes disponibles, el de elección es el deferasirox.

Dosis: 20-30 mg/kg/día por vía oral.

El tratamiento se monitorea con ferritina sérica cada 3 meses y RMN hepática y cardíaca anual:

- con ferritina <500 ng/mL, sin sobrecarga hepática o cardíaca: evaluar la suspensión de la quelación hasta nuevos controles, o dejar el deferasirox a dosis mínimas preventivas (10 mg/kg/ día).
- con ferritina en gradual aumento e incremento concomitante de la sobrecarga hepática y/o cardíaca: aumentar la dosis de a 10 mg/kg hasta un máximo de 40 mg/kg/día.
- con sobrecarga cardíaca severa (<10 ms): terapia quelante combinada con deferiprona y deferoxamina (ver Guía de Manejo de la Sobrecarga de Hierro).

Bibliografía

- Ballas SK, Kesen MR, Goldberg MF. Beyond the definitions of phenotypic complications of sickle cell disease: An update on management. *Scient World J.* 2012; 2012: 949535.
- Charache S, Terrin ML, Moore RD et al. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med.* 1995; 332:1317-22.
- DeBaun MR, Gordon M, McKinstry RC et al. Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *N Engl J Med.* 2014; 371: 699-710.
- Dick M. Sickle cell disease in childhood. Standards and guidelines for clinical care. NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme. 2010.
- Heeney M, Dover G. Sickle cell disease. En: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE (eds). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009: 949-1014.
- Josephson C, Su L, Hillyer K, Hillyer C. Transfusion in the patient with sickle cell disease: a critical review of the literature and transfusion guidelines. *Transf Med Rev.* 2007; 21:118-33.
- Kato GJ, Gladwin MT. Mechanisms and clinical complications of hemolysis in sickle cell disease and thalassemia. En: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ, eds. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology and Clinical Management.* Cambridge, Cambridge University Press; 2009: 201-24.
- King A, Shenoy S. Evidence-based focused review of the status of hematopoietic stem cell transplantation as treatment of sickle cell disease and thalassemia. *Blood.* 2014; 123: 3089-94.
- McCavit TL. Sickle cell disease. *Pediatr Rev.* 2012; 33: 195-206.
- Screening Programmes – Sickle Cell and Thalassaemia -. Sickle Cell Disease in Childhood. Standards and Guidelines for Clinical Care. October 2010.
- Steinberg MH, Ohene-Frempong K, Heeney MM. Clinical and pathophysiological aspects of sickle cell anemia. En: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Weatherall DJ, eds. *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology and Clinical Management.* Cambridge, Cambridge University Press; 2009: 437-96.
- Wang WC, Ware RE, Miller ST, et al. A multicenter randomized controlled trial of hydroxyurea (hydroxycarbamide) in very young children with sickle cell anaemia. *Lancet.* 2011; 377:1663-73.
- Worthington D on behalf of the TCD Standards Writing Group of the Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme. Antenatal and Newborn Screening Programmes – Sickle Cell and Thalassaemia -. Transcranial Doppler Scanning for Children with Sickle Cell Disease. Standards and Guidance. March 2009.
- Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN et al. Management of sickle cell disease. Summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA.* 2014; 312: 1033-48.
- Yazdanbakhsh K, Ware RE, Noizat-Pirenne F. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. *Blood.* 2012; 120: 528-37.

4.5.2 Hemoglobinas inestables

Introducción:

Las hemoglobinas inestables obedecen a sustituciones de aminoácidos en lugares críticos de la molécula que determinan la pérdida de estabilidad de la estructura tetramérica. Al disminuir la solubilidad se ve favorecida la formación de complejos de hemoglobina precipitada y desnaturalizada que reciben el nombre de Cuerpos de Heinz.

Sólo las variantes de cadena alfa, beta y gama se asocian a manifestaciones clínicas, dado que las variantes de cadena delta, por su concentración baja, no ocasionan sintomatología.

La mayoría de las hemoglobinas inestables dan sintomatología en estado heterocigota. Si bien son poco frecuentes se han descripto también pacientes homocigotas.

Las hemoglobinas inestables han sido reportadas en diversos grupos étnicos, y casi un tercio de ellas son consecuencia de mutaciones “de novo”, siendo los padres normales. Se transmiten con carácter autosómico dominante.

Fisiopatología:

Las hemoglobinas inestables poseen una tendencia variable a la formación de Cuerpos de Heinz, que se unen a la superficie interna de la membrana eritrocitaria, principalmente a la porción citosólica N-terminal de la proteína banda 3.

Los eritrocitos, que contienen estas inclusiones, al atravesar los sinusoides esplénicos, son destruidos por un mecanismo conocido como “*pitting*”, en el cual una porción de la membrana es eliminada. Así, los eritrocitos discoides paulatinamente se transforman en esferocitos y son removidos de la circulación.

La membrana eritrocitaria también puede dañarse como resultado de la peroxidación y entrecruzamiento de las proteínas, secundaria a la presencia de hierro libre y hemo. La consecuencia clínica de todas estas alteraciones es la anemia hemolítica crónica, de severidad variable, según el gen afectado y el tipo de alteración molecular.

Diagnóstico

Hemograma:

Hemoglobina Nor / ↓ ↓ ↓

VCM Nor / ↑ (reticulocitosis)

HCM / CHCM Variable / ↓ a ↓ ↓ ↓ (proceso formación cuerpos de Heinz y remoción por el bazo)

Morfología eritrocitaria:

Macrocitosis, policromatofilia, leve hipocromía, punteado basófilo y la presencia de hematíes contraídos o “*bite cell*”, excentrocitos y esferocitos.

Electroforesis de hemoglobina:

La electroforesis de hemoglobina normal no descarta el diagnóstico de hemoglobina inestable dado que existen variantes que sufren una desnaturalización rápida, precipitación y degradación intraeritrocitaria o bien poseen una carga eléctrica similar a la Hb A, impidiéndose así una identificación adecuada.

Otras veces se puede observar en la electroforesis una banda o cola por detrás de la hemoglobina A, que representa la hemoglobina desnaturalizada, o con un grado variable de depleción del hemo. Tales bandas usualmente aparecen cuando las muestras no son frescas.

En el caso de las variantes de globina beta, las cadenas de alfa globina libres pueden formar discretas bandas cerca del origen o punto de siembra, justo por detrás de la Hb A2.

En algunas variantes las concentraciones de Hb A2 y F están elevadas.

La proporción de la hemoglobina anómala es variable (generalmente es inferior al 20 o 30 % del total de la hemoglobina). In vitro, este porcentaje puede verse disminuido aún más por la desnaturalización de la muestra.

En la electroforesis capilar, es importante la interpretación del perfil y el análisis de las diferentes zonas, ante la posible presencia de hemoglobina desnaturalizada.

Para la identificación de la hemoglobina se recurrirá a los estudios moleculares.

Tinción con azul brillante de cresilo:

El recuento reticulocitario suele estar elevado, de manera constante o intermitente.

La detección de los Cuerpos de Heinz puede ser positiva o requerir una incubación de la sangre a 37 °C con

azul brillante de cresilo por 24 horas para su identificación. En plena crisis hemolítica una prueba previamente negativa puede positivizarse como consecuencia del incremento de la proporción de formación de los Cuerpos de Heinz y consecuente sobrecarga del sistema reticuloendotelial. En los pacientes esplenectomizados los cuerpos de Heinz son fácilmente detectables.

Pruebas de isopropanol (Carrel y Kay) y del calor:

En estas pruebas se debilitan las uniones de van der Waals, disminuyendo la estabilidad de la molécula de hemoglobina y en condiciones controladas evidencian la presencia de la hemoglobina inestable. La prueba del calor es más sensible y se sugiere que ambas se realicen de manera simultánea.

Otras determinaciones

Los marcadores de hemólisis (bilirrubina total e indirecta, LDH, haptoglobina) se encuentran alterados.

Diagnóstico molecular

PCR secuenciación de los exones 1-3 de los genes HBB, HBA2 y HBA1.

Las variantes encontradas pueden cotejarse con las bases de datos HbVar. (<http://globin.cse.psu.edu>) e IthaNet (<http://www.ithanet.eu/>)

Manifestaciones clínicas

Las hemoglobinas inestables cursan con un cuadro de anemia hemolítica, generalmente crónica y de severidad variable. El grado de hemólisis depende del tipo de mutación y puede verse agudizado por la ingesta de drogas oxidantes o la coexistencia de infecciones intercurrentes. Dependiendo del mecanismo molecular los síntomas pueden aparecer en la infancia, la niñez o la edad adulta. Las variantes con inestabilidad leve no presentan manifestaciones clínicas ni de laboratorio y sólo se detectan en el marco del tamizaje poblacional.

Los pacientes pueden presentar crisis aplásicas secundarias a infecciones, incluida Parvovirus B19.

Algunos pacientes agravan la anemia por deficiencia de ácido fólico.

La ictericia puede ser constante o episódica como así también la emisión de orinas oscuras como consecuencia de la eliminación de dipirroles.

Tratamiento

Se recomienda la suplementación con ácido fólico y evitar la ingesta de las drogas oxidantes que pudieran exacerbar la hemólisis.

La esplenectomía sólo está indicada en aquellos pacientes con hemólisis grave a fin de disminuir o anular el requerimiento transfusional.

Bibliografía

- Steinberg M and Nagel RL. Unstable Hemoglobins, Hemoglobins with Altered Oxygen Affinity, Hemoglobin M, and Other Variants of Clinical and Biological Interest. En: Steinberg M, editors. Disorders of Hemoglobin. 2nd. ed. New York: Cambridge University Press; 2009. p. 593-97.
- Giardine B, Borg J, Viennas E, Paylidis C, Moradkhani K, Joly P, Barsakoulia M, Riemer C, Miller W, Tzimas G, Wajcman H, Hardison RC, Patrinos G. Updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations. Nucleic Acids Res. 2014; 42: database issue D1063-69. (<http://globin.cse.psu.edu/hbvar/menu.html>).
- Eandi Eberle S, Noguera NI, Sciuccati G, Bonduel M, Díaz L, Staciuk R et al. Hb Southampton [β ta106(G8)Leu \rightarrow Pro, CTG \rightarrow CCG] in an Argentinean boy. Hemoglobin. 2006; 30 (3): 401-3.
- Eberle SE, Noguera Ni, Sciuccati G, Bonduel M, Díaz L, Staciuk R et al. Hb Alesha [β 67(E11)Val \rightarrow Met, GTG \rightarrow ATG] in an Argentinean girl. Hemoglobin. 2007; 31 (3): 379-82.
- Feliu Torres A, Eberle SE, Bragós IM, Sciuccati G, Ojeda MJ, Calvo KL et al. Hb S-San Martin: a new sickling hemoglobin with two amino acid substitutions [β 6(A3)Glu \rightarrow Val; β 105(G7)Leu \rightarrow Pro] in an Argentinean family. Hemoglobin. 2010; 34 (5): 500-4.
- Thom CS, Dickson CF, Olson JS, Gell DA and Weiss Mj. Hemoglobin: Normal and Abnormal. En: Nathan and Oski's, editors. Hematology of Infancy and Childhood, 8th. ed Philadelphia, Saunders Elsevier, 2015.p.630-72.
- Eandi Eberle SJ, Feliu Torres A. Hemoglobinas inestables. Acta Bioquím Clín Latinoam. 2017; 51(3).

5. Anemia megaloblástica

Introducción

La anemia megaloblástica es una manifestación de un defecto en la síntesis de ADN, que compromete a todas las células del organismo con capacidad proliferativa (enfermedad megaloblástica). La expresión clínica de este defecto se hace evidente en forma precoz en aquellos territorios celulares cuya renovación es más rápida: médula ósea, epitelios mucosos y gónadas, principalmente. La síntesis defectuosa de ADN conduce a la activación de la apoptosis y a la hemólisis (intra y extramedular) causantes de la hemopoyesis inefectiva y del acortamiento en la supervivencia eritrocitaria propios de esta afección.

Causas

Las causas más frecuentes de megaloblastosis son las alteraciones metabólicas de la vitamina B12 y de los folatos (factores de maduración). Éstos participan en el transporte de metilos, indispensables para la proliferación y división celular. La vitamina B12 también es necesaria para la síntesis de mielina.

La anemia megaloblástica puede ser adquirida o congénita, siendo más frecuente la primera (Tabla 31). Los defectos primarios son mutaciones y polimorfismos genéticos (Tabla 32), la mayoría de los pacientes presenta manifestaciones hematológicas y/o neurológicas en la infancia, aunque algunos se diagnostican en la adolescencia o en la edad adulta.

Tabla 31. Causas frecuentes de megaloblastosis

Niños	Aporte insuficiente (comúnmente folatos) Mala absorción (enfermedad celíaca) Parasitosis: <i>Diphyllobothrium latum</i> (deficiencia de vit B12). Genéticas
Embarazadas (*)	Aumento de demanda Aporte insuficiente Mala absorción - Parasitosis Utilización de medicamentos (trimetoprima/sulfametoxazol, etc.) Vegetarianismo estricto (deficiencia de B12)
Adultos	Aporte insuficiente (folato comúnmente) Interferencia metabólica (medicamentos, quimioterapia) Anemia perniciosa (FI/vit. B12) Consumo prolongado de inhibidores de la bomba de protones (vit. B12) Enfermedades crónicas y cirugías del ap. digestivo - Parasitosis
Adultos añosos	Aporte insuficiente (deficiencia de folato más frecuente) Gastritis crónica atrófica (deficiencia de B12 por falta de factor intrínseco)

(*) *La deficiencia de folato en el primer mes del embarazo puede ser causa de defectos en el cierre del tubo neural del feto.*

Tabla 32. Causas genéticas de megaloblastosis

- Factor Intrínseco gástrico (GIF)
- Síndrome de Imerslund-Gräsbeck (CUBN y AMN)
- Transcobalamina (TC II)
- Haptocorrina I (HC I)
- Cob(II)alamina (cblA)
- Adenosilcobalamina transferasa (cblB)
- Cob(III)alamina (cblC, cblD)
- Metionina sintetasa (cblG)
- Metionina sintetasa reductasa (cblE)
- Metilentratetrafolato reductasa (MTHFR)
- Glutamato carboxipeptidasa II (mala absorción de folato)
- Transportador de folato reducido (PCFT) Formiminoglutámico transferasa

5.1. Diagnóstico

Comprende tres aspectos:

- Diagnóstico de anemia megaloblástica;
- Determinación de la/s deficiencia/s causante/s de la anemia
- Investigación de la/s causa/s de dicha/s deficiencia/s

Diagnóstico de anemia megaloblástica:

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la anemia megaloblástica son de instalación lenta e insidiosa. Habitualmente la resistencia física de los pacientes es superior a lo esperado, en relación con la concentración de Hb. Los síntomas y signos propios de la anemia megaloblástica se deben distinguir de los que acompañan a las afecciones que la causan (Tabla 33).

Tabla 33. Manifestaciones clínicas en la anemia megaloblástica

Síntomas	Signos físicos
- Debilidad	- Palidez de piel y mucosas
- Cansancio	- Melanodermia
- Somnolencia	- Subictericia
- Disnea de esfuerzo	- Lengua lisa y brillante
- Palpitaciones	- Pirexia
- Edemas	- Síndrome purpúrico
- Glositis	- Taquicardia y taquisfigmia
- Anorexia	- Hipotensión
- Vómitos	- Hepatomegalia
- Diarrea	- Esplenomegalia (infrecuente)
- Adelgazamiento	- Alteraciones de la sensibilidad
- Parestesias	- Ataxia (ocasionalmente)
- Cambios de carácter	
- Amenorrea	
- Impotencia	
- Infertilidad	

El compromiso de la sensibilidad profunda a las vibraciones y posiciones segmentarias, que comienza manifestándose en los miembros inferiores, es característico del síndrome de degeneración combinada subaguda de los cordones pósterolaterales de la médula espinal. Esta alteración es propia de la enfermedad megaloblástica por deficiencia de vitamina B12, y puede verse en pacientes sin anemia.

Estudios hematológicos

La anemia megaloblástica es una anemia macrocítica saturada ($VCM > 100$ fl), que presenta cambios morfológicos característicos en las células de la sangre periférica y de la médula ósea. El aumento de bilirrubina indirecta y de LDH, francamente elevada en suero, es consecuencia de la eritropoyesis inefectiva y la hemólisis. El diagnóstico de la anemia megaloblástica se basa en el estudio de:

- † Sangre periférica: La Hb puede estar muy disminuida. Los reticulocitos pueden estar aumentados porcentualmente pero no en valores absolutos. Los parámetros de maduración reticulocitaria (fracción de reticulocitos inmaduros, volumen reticulocitario medio e índice de fluorescencia media), medidos con un contador automático de reticulocitos, están elevados. En el frotis se observan macrovalocitos con punteado basófilo, cuerpos de Howell-Jolly y anillos de Cabot ocasionalmente (megalocitos) y neutrófilos hipersegmentados. En algunos casos puede haber leucopenia y/o trombocitopenia. Si hay deficiencia de hierro asociada (no infrecuente) la anemia puede ser normocítica hipocrómica con aniso y poiquilocitosis. En la talasemia menor con deficiencia de factores de maduración (folato más frecuente), el frotis de sangre periférica muestra marcada aniso y poiquilocitosis con microcito-

sis, hipocromía, punteado basófilo y células en diana, con polilobocitos. La presencia de neutrófilos hipersegmentados, aún en ausencia de otras manifestaciones, obliga a investigar la existencia de una megaloblastosis.

† Médula ósea: es hipercelular con hiperplasia eritroide, megaloblástica. En algunos casos se puede encontrar una médula hipocelular con cambios megaloblásticos.

- Eritropoyesis: los megaloblastos se caracterizan por el aumento de su tamaño global, con un núcleo de cromatina laxa y asincronismo madurativo núcleo-citoplasmático (núcleos juveniles y citoplasmas más maduros).
- Granulopoyesis: hay aumento de tamaño de los precursores mieloides proliferativos y freno de maduración (metamielocitos gigantes). Aumento del número de granulocitos neutrófilos con cinco y más lóbulos en el núcleo (neutrófilos hipersegmentados o polilobocitos), tanto en médula ósea y como en sangre periférica.
- Megacariocitos: tienen núcleos hiperlobulados (“arracimados”), pseudo-hiperdiploidía, y citoplasma con escasa parcelación.
- El hierro de depósito está aumentado. Cuando se asocia deficiencia de hierro se observa “megaloblastosis intermedia” y el hierro medular es escaso o está ausente.

5.2. Determinación de la/s deficiencia/s causante/s de la anemia

Requiere la determinación de vitamina B12 sérica; folato en suero y en eritrocitos; HoloTC II en plasma; homocisteína sérica; ácido metilmalónico (AMM) sérico y/o urinario y ácido formiminoglutámico (FIGLU) en orina. Ninguno de los parámetros anteriores, considerado en forma aislada, ha demostrado ser un indicador absoluto y confiable de deficiencia, por ese motivo es aconsejable realizar dos o más pruebas diferentes (tabla 34). La disminución de HoloTC II en el suero es un marcador precoz de la deficiencia de vitamina B12. Esta determinación no es afectada por la insuficiencia renal, ni por el aumento de la concentración sérica de vitamina B12 como se observa en neoplasias mieloproliferativas crónicas y hepatopatías. La compleja tecnología necesaria para realizar las determinaciones de AMM, HoloTC II y FIGLU hace que las mismas no estén al alcance de los laboratorios generales.

La deficiencia de los factores de maduración puede estar enmascarada por deficiencia de hierro asociada. Es conveniente también medir la ferremia, la saturación de transferrina y la ferritina sérica.

Tabla 34. Datos de laboratorio en la anemia megaloblástica

	Deficiencia B12	Deficiencia Folato
Vitamina B12 sérica	D	N
HoloTC sérica	D	N
Folato sérico	N ó A	D
Folato eritrocitario	N ó D	D
AMM en suero/orina	A	N
Homocisteína sérica	A	A
FIGLU en orina	N	A

A: aumentado N: normal D: disminuido

5.3. Investigación de la/s causa/s de dicha/s deficiencia/s.

El diagnóstico de la/s causa/s de la deficiencia (tabla 35) implica la realización de:

† Interrogatorio: alimentación, hábitos dietéticos, alcohol, carencias, contacto con agentes químicos, drogas, medicamentos, enfermedades médicas y quirúrgicas, oficio/profesión, etc.;

† Antecedentes familiares;

† Examen físico

† Exámenes complementarios (laboratorio, imágenes, instrumentales).

Estudios específicos:

- absorción intestinal de vitamina B12 (Schilling) y de ácido fólico;

- endoscopia digestiva alta;
- factor intrínseco en secreción gástrica;
- anticuerpos anti-factor intrínseco y anti-células parietales gástricas;
- biopsia de mucosa gástrica, de yeyuno, de íleon terminal (cubilina, amnionless).

Tabla 35. Afecciones que pueden ser causa de anemia megaloblástica

<ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones genéticas - Aporte alimentario - Tóxicos, drogas, medicamentos - Gastropatías médicas y quirúrgicas - Enteropatías médicas y quirúrgicas - Hepatopatías - Anemia perniciosa esencial y otras afecciones autoinmunes - Hemólisis - Neoplasias - Enfermedades crónicas consuntivas
--

5.4. Diagnóstico diferencial

Es posible observar macrocitosis, neutrófilos hipersegmentados y cambios megaloblastoides en médula ósea, que no corrigen con la administración de factores de maduración (Tabla 36):

Tabla 36. Situaciones diferenciales

Macrocitosis	Neutrófilos hiperlobulados	Cambios megaloblastoides (sin neutrófilos hipersegmentados)	Anemia megaloblástica congénita sin deficiencia de folato/ B12
<ul style="list-style-type: none"> - Alcoholismo - Aplasia medular - Drogas y medicamentos - Enf. pulmonar obstructiva crónica - Esplenectomía - Hepatopatía aguda o crónica - Hipotiroidismo - Ictericia obstructiva - Macrocitosis benigna familiar - Mieloma - Leucemia aguda - Reticulocitosis elevada - Síndromes mielodisplásicos 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertermia > 40oC - Quemaduras extensas - Polilobocitosis familiar 	<ul style="list-style-type: none"> - Síndromes mielodisplásicos - Leucemias mieloides agudas y crónicas 	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia megaloblástica que responde a tiamina (B1) - Oróticoaciduria hereditaria - Síndrome de Lesch-Nyhan ➤ Anemia diseritropoyética congénita

5.5. Tratamiento

Objetivos

- Prevenir las complicaciones graves como la insuficiencia cardíaca, la hipopotasemia, las alteraciones neurológicas y psiquiátricas, y corregir la anemia, leucopenia y trombocitopenia.
- Minimizar y lograr la curación, si fuera posible, de las alteraciones o afecciones que son la causa de la anemia megaloblástica y sus complicaciones.

El tratamiento de la megaloblastosis se basa en la administración de la/s vitamina/s apropiada/s, cuya deficiencia o alteración metabólica es la causa.

Las preparaciones farmacéuticas efectivas contienen:

- Hidroxicobalamina

- Cianocobalamina (no es fisiológica)
- Acido fólico (ácido pteroilglutámico)
- Acido folínico (ácido formiltetrahidrofólico o leucovorina)

La administración se hace por vía oral, o por vía parenteral cuando la absorción intestinal está comprometida. No se debe administrar ácido fólico o ácido folínico sin vitamina B12 a pacientes en los que no se ha descartado previamente la deficiencia de vitamina B12, por el riesgo de desencadenar o agravar un síndrome de degeneración combinada subaguda de la médula espinal (mielosis funicular).

Si fuese necesario comenzar el tratamiento con urgencia:

- 1) tomar las muestras de sangre, médula ósea y orina para estudio,
- 2) administrar hidroxicobalamina y leucovorina por vía parenteral,
- 3) suplementar con potasio (oral o parenteral), si no hay contraindicación, especialmente en pacientes de edad avanzada.

La transfusión de glóbulos rojos desplasmatizados está indicada en pacientes con anemia severa sintomática, y debe realizarse lentamente para prevenir la descompensación cardíaca.

En los pacientes que no están seriamente comprometidos es posible realizar una “prueba terapéutica”, que permite avalar el diagnóstico de la deficiencia. Se comienza con hidroxicobalamina (o con cianocobalamina) intramuscular en dosis de 2 mcg/día y se estudia la respuesta reticulocitaria durante 10-12 días. Si no hubo respuesta, se hace lo mismo con ácido fólico 200 mcg/día y, si fuese necesario, con ácido folínico después. Las dosis farmacológicas de estas vitaminas provocan respuesta inespecífica en forma cruzada.

El requerimiento fisiológico diario de vitamina B12 es 5 mcg. Las preparaciones farmacéuticas contienen cantidades mucho más altas, por lo general en combinación con otras vitaminas. La administración es oral o parenteral, en forma diaria, semanal o mensual, según la patología y la respuesta al tratamiento. Hay una preparación con cianocobalamina 1 mg por comprimido y otra con 10 mg por ampolla para administración parenteral. En los pacientes con anemia perniciosa esencial se aconseja administrar 1 mg por vía intramuscular por semana durante un mes y luego una vez por mes. Concentraciones muy altas de esta vitamina administradas por vía oral pueden absorberse por difusión pasiva en el intestino delgado.

El requerimiento fisiológico diario de folato es 400 mcg. Existen preparaciones farmacéuticas con 1, 5 y 10 mg por comprimido. Hay una preparación de ácido fólico 15 mg en una ampolla, separada de otra que contiene otras vitaminas del grupo B.

El ácido folínico, para el tratamiento de la anemia megaloblástica por interferencia medicamentosa (ej. metotrexato, pirimetamina, etc.) o por defecto de la dihidrofolato reductasa, se administra por vía parenteral en dosis de 5 mg dos veces por semana. Las preparaciones farmacéuticas contienen 15 mg por comprimido, cuya absorción intestinal es irregular, y 50 mg para administración parenteral.

La duración del tratamiento depende de la afección que provocó la deficiencia. En la anemia perniciosa esencial el tratamiento con vitamina B12 por vía parenteral es de por vida. En la megaloblastosis por deficiente aporte alimentario, el tratamiento farmacológico se hará hasta conseguir la normalización de la dieta.

La falta de respuesta al tratamiento específico hace aconsejable considerar:

- deficiencia combinada de folato y vitamina B12;
- presencia de antagonistas de los factores de maduración;
- deficiencia de hierro asociada;
- deficiencia de tiamina;
- otras patologías (talasemia, síndrome mielodisplásico, hipotiroidismo, infección, neoplasia, etc.).

Recomendaciones

- Asegurar un aporte alimentario suficiente de folato (vegetales de hoja crudos, hígado) y vitamina B12 (carne, pescado, leche, huevos, hígado) en la población general, especialmente niños y mujeres en edad fértil.
- Suplementar con estas vitaminas a los ancianos y enfermos con afecciones del aparato digestivo, o en tratamiento con anticoagulantes orales, que no ingieren suficiente cantidad de vegetales de hoja crudos.
- Suplementar a los pacientes en hemodiálisis crónica con ácido fólico (15 mg/día), vitamina B6 (100 mg/día) y vitamina B12 (1 mg/día).

- Con el objeto de prevenir complicaciones neurológicas severas, no hay que administrar ácido fólico o ácido folínico sin vitamina B12 a pacientes en quienes no se ha descartado previamente la deficiencia de vitamina B12.
- Aconsejar a los pacientes con anemia perniciosa esencial, y a aquellos con gastritis crónica atrófica, que se controlen por endoscopia digestiva alta en forma periódica. El riesgo de desarrollar cáncer gástrico es más alto en estos pacientes que en la población general.

Bibliografía

- Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clin Med Research*. 2006; 4: 236-241.
- Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V et al. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Therap*. 2003; 25: 3124-3134.
- Carmel R, Green R, Rosenblatt S, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology* 2003. Am Soc Hematol Educ Program, p. 62-81.
- Chanarin I – “The Megaloblastic Anaemias”. 2nd ed. Oxford, England. Blackwell Scientific Publications. 1979.
- Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P et al. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults?. *J Am Med Dir Assoc*. 2008; 9: 162-167.
- Gräsbeck R. Imerslund-Gräsbeck syndrome (selective vitamin B12 malabsorption with proteinuria). *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 1: 17.
- Herbert V. Experimental nutritional folate deficiency in man. *Trans Assoc Am Physicians*. 1962; 75: 307-320.
- Herbert V, Fong W, Gulle V, Stopler T. Low holotranscobalamin II is the earliest serum marker for subnormal vitamin B12 (cobalamin) absorption in patients with AIDS. *Am J Hematol*. 1990; 34: 132-139.
- Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ et al. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 4th ed. USA. Elsevier Churchill Livingstone. 2005.
- Miller JW, Garrod MG, Rockwood AL et al. Measurement of total vitamin B12 and holotranscobalamin, singly and in combination, in screening for metabolic vitamin B12 deficiency. *Clin Chem*. 2006; 52: 278-285.
- Musso AM, Kremenchuzky S, Rochna Viola EM. Simultaneous study of the absorption of tritiated (3H) pteroylglutamic acid and 60Co-vitamin B12. *J Nucl Med*. 1970; 11: 569-575.
- Musso AM – Anemia Megaloblástica. *Hematología*. 1998; 2: 31-34.
- Salojin KV, Cabrera RM, Sun W et al. A mouse model of hereditary folate malabsorption: deletion of the PCFT gene leads to systemic folate deficiency. *Blood*. 2011; 117: 4895-4904.
- Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med*. 1994; 96: 239-246.
- Shah NP, Beech CM, Sturm AC, Tanner SM. Investigation of the ABC transporter MRP1 in selected patients with presumed defects in vitamin B12 absorption. *Blood*. 2011; 117: 4397-4398.
- Smellie WS, Wilson D, McNulty CA et al. Best practice in primary care pathology: review 1. *J Clin Pathol*. 2005; 58: 1016-1024.
- Torres Gomez A, Casano J, Sanchez J et al. Utility of reticulocyte maturation parameters in the differential diagnosis of macrocytic anemias. *Clin Lab Haematol*. 2003; 25: 283-288.
- Valuck RJ, Ruscin JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol*. 2004; 57: 422-428.

6. Anemias hemolíticas

Generalidades

Las anemias hemolíticas son aquéllas que se producen por destrucción excesiva de los hematíes, manifestándose por un acortamiento en la sobrevida de los glóbulos rojos. La sobrevida de los hematíes normales en el adulto es de 120 días. En el recién nacido es menor que en el niño mayor o en el adulto. Además, es más corta cuanto más inmaduro es el niño (**Tabla 37**).

Tabla 37. Vida media eritrocitaria.

	Vida media Cr51 (días)	Sobrevida eritrocitaria (días)
Adulto	30,5 (26 - 35)	90 - 120
RN de término	23,3 (13 - 35)	60 - 70
RN pretérmino	16,6 (9 - 26)	35 - 50

Clasificación

Corpusculares (la mayoría hereditarias)

- Trastornos de la hemoglobina
- Membranopatías
- Enzimopatías

Extracorpúsculares (adquiridas)

- Inmunes
- No inmunes

De acuerdo a la mayor o menor efectividad de los mecanismos compensatorios frente a una hemólisis patológica, el resultado del balance entre destrucción y producción podrá llevar a alguna de las siguientes situaciones:

- a) Hemólisis compensada: aumento de la destrucción con excelente capacidad de la médula ósea para formar la cantidad de glóbulos rojos necesaria para mantener un hematocrito y/o hemoglobina en valores normales.
- b) Hemólisis descompensada: la destrucción de glóbulos rojos sobrepasa la capacidad de la médula ósea y el paciente presenta anemia severa.
- c) Hemólisis parcialmente compensada: la médula ósea es capaz de formar glóbulos rojos en cantidad tal como para que el paciente presente anemia pero sin llegar a requerir transfusiones.

Metodología de estudio

- a) Anamnesis y manifestaciones clínicas
- b) Pruebas generales de laboratorio, para demostrar la presencia de hemólisis
- c) Pruebas especiales de laboratorio, para llegar al diagnóstico de la causa de hemólisis

a) Anamnesis y manifestaciones clínicas

El interrogatorio debe ser exhaustivo y dirigido fundamentalmente a los siguientes aspectos:

- etnia
- historia familiar (anemia, ictericia, litiasis vesicular, esplenomegalia o esplenectomía)
- antecedentes personales (ictericia neonatal, ingesta de fármacos, abortos)

Las manifestaciones clínicas incluyen:

- anemia aguda, crónica o recidivante, de intensidad variable, asociada a reticulocitosis.
- ictericia
- esplenomegalia
- hemoglobinuria
- presencia de anemia o hemoglobinuria después de la exposición a drogas o actividad física
- litiasis vesicular múltiple
- antecedente de ictericia o transfusiones en el periodo neonatal

- signos de hiperplasia de médula ósea: ensanchamiento de los espacios intratrabeculares y cráneo con imagen de “ribete en cepillo”.

b) Pruebas generales de laboratorio

Los estudios que sirven para demostrar la existencia de un proceso hemolítico son el hemograma con recuento reticulocitario, observación del extendido de sangre periférica y las pruebas indicativas de hemólisis intra y extravascular (ver listado de pruebas de laboratorio).

c) Pruebas especiales de laboratorio

Una vez demostrada la presencia de hemólisis, y sobre la base de la sospecha diagnóstica brindada por la anamnesis, el examen físico y las pruebas generales de laboratorio, se deben solicitar los estudios especiales confirmatorios para llegar al diagnóstico etiológico. La PCD es indispensable en presencia de anemia hemolítica para la identificación de anemias inmunes. Las anemias hemolíticas corpusculares requieren múltiples estudios de muy variado grado de complejidad de realización y costos.

Orientación diagnóstica

Las anemias hemolíticas se caracterizan por la disminución de la hemoglobina con aumento de reticulocitos (anemias regenerativas). Los parámetros de laboratorio permitirán establecer si la hemólisis se produce con predominio intra o extravascular. En ambos casos, la primera prueba diagnóstica a realizar es la PCD, que permitirá poner de manifiesto la participación de anticuerpos en el proceso hemolítico pudiendo establecer la etiología de la anemia. Si la PCD resultara negativa, aún cuando el reactivo utilizado fuera polivalente (con anticomplemento), se deberá tener en cuenta la morfología eritrocitaria para realizar pruebas específicas para el diagnóstico. Si en el frotis se observa hipocromía, microcitosis con anisocitosis, dianocitos (target cells), células falciformes, etc., se procederá al estudio de posibles hemoglobinopatías. Si se observa la presencia de esferocitos o eliptocitos se procederá a realizar el estudio para membranopatías. En el caso que la morfología no sea muy concluyente deberán realizarse todas las pruebas diagnósticas de un proceso hemolítico. En la Figura 19 se muestra el algoritmo de estudio recomendado.

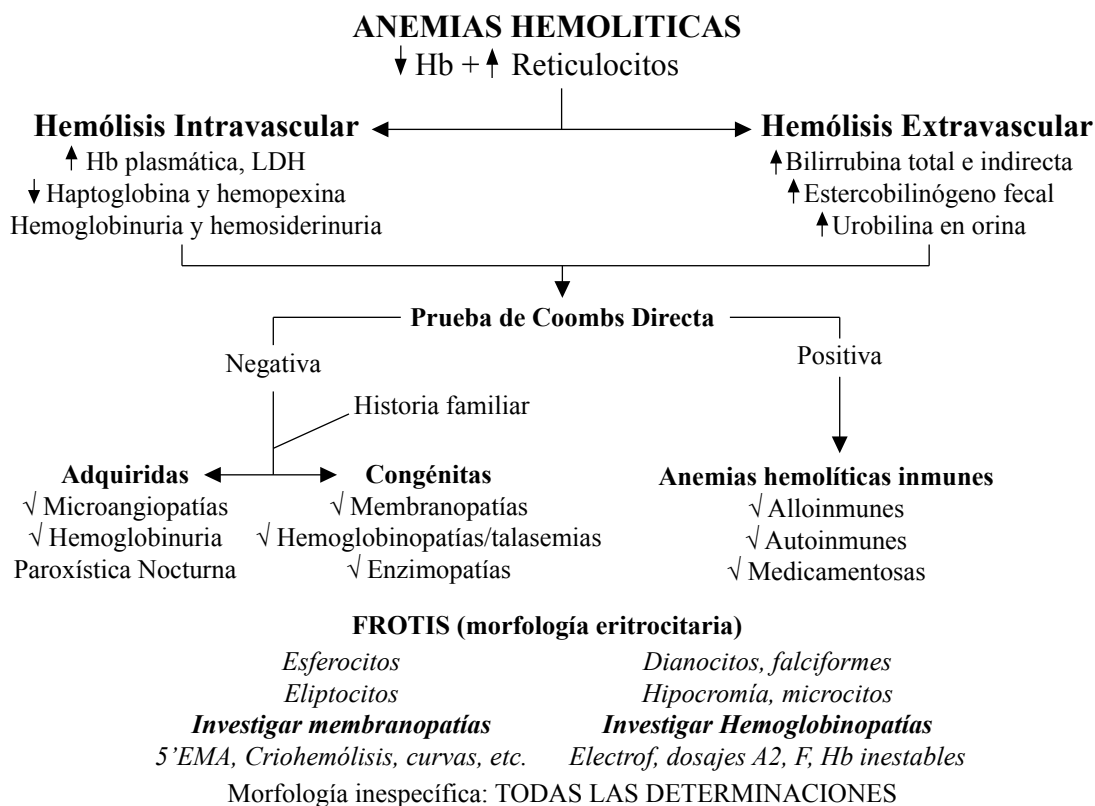
6.1. Anemias hereditarias

La anemia hemolítica hereditaria más frecuente en nuestra población es la esferocitosis hereditaria. Si bien lo habitual es que la beta talasemia requiera establecer un diagnóstico diferencial con la anemia ferropénica, excepcionalmente presenta un fenotipo hemolítico. Las hemoglobinas inestables presentan generalmente un fenotipo hemolítico.

6.1.1. Membranopatías Esferocitosis hereditaria

La esferocitosis hereditaria se origina por defectos cuali y/o cuantitativos de la espectrina o de las proteínas que unen la espectrina a la membrana (anquirina, proteína 4.2, banda 3) conduciendo a la formación de hematíes de forma esférica, osmóticamente frágiles, que son selectivamente atrapados y destruidos en el bazo, dando como resultado una sobrevida eritrocitaria acortada.

La ESH ocurre en todos los grupos étnicos y raciales, pero es particularmente frecuente en la población de Europa del norte, con una prevalencia reconocida de 1 en 5.000 personas. En nuestro país no existen estimaciones de prevalencia, pero es la membranopatía más frecuentemente observada.

Figura 19. Algoritmo para estudio de anemias hemolíticas

Transmisión genética

La ESH puede ser transmitida en forma autosómica dominante o recesiva. La más frecuente, presente en el 75% de las familias afectadas, es la autosómica dominante, en la cual uno de los progenitores presenta evidencia clínica y/o de laboratorio de la enfermedad. En el 25% restante ambos padres presentan estudio hematológico y pruebas habituales de laboratorio normales; son las llamadas formas recesivas o no-dominantes. En este grupo se estima que aproximadamente la mitad de los casos son verdaderas formas recesivas, mientras que en el 50% restante se trata de mutaciones *de novo*.

Diagnóstico

La ESH se expresa a través de una combinación de manifestaciones clínicas y de laboratorio. La enfermedad se manifiesta por primera vez generalmente en lactantes o niños mayores, más raramente en la adultez.

A) Manifestaciones clínicas

Los signos clínicos típicos son anemia, ictericia y esplenomegalia. La presencia de litiasis biliar es frecuente, ya sea acompañando a las otras manifestaciones o, en algunos casos, como única manifestación evidente de la enfermedad. El síntoma de presentación más común (aproximadamente 50% de los casos) es la anemia, pero en 10 a 15% de los pacientes pueden ser la ictericia y/o la esplenomegalia. Aproximadamente las 2/3 partes de los pacientes con ESH cursan con una hemólisis parcialmente compensada. La ictericia, a predominio indirecto, en muchas oportunidades se manifiesta durante una infección viral. La esplenomegalia se detecta en 50% de los lactantes afectados, y en 75 a 95% de los niños mayores o adultos, siendo generalmente moderada.

B) Datos de laboratorio general

- Hemograma: Los niveles de Hb pueden estar dentro de los límites normales (hemólisis compensada) o alcanzar valores por debajo de 8 g/dL en las formas severas. Los valores de CHCM están habitualmente por encima de lo normal. El VCM y la HCM están dentro de valores normales. La ADE está significativamente aumentada. Los esféricitos en el frotis se pueden observar en casi la totalidad de

los pacientes con ESH severa, pero sólo en 25 a 30% de las formas leves.

- Reticulocitos: Están siempre elevados, su nivel está en relación con la severidad de la hemólisis. La excepción a esta situación se puede dar en los recién nacidos y en el transcurso de las crisis aplásicas.
- Pruebas indicativas de hemólisis: hemólisis fundamentalmente extravascular.

C) Pruebas de laboratorio especializado

Las pruebas tradicionales requieren el procesamiento inmediato de la muestra. Pruebas diagnósticas desarrolladas posteriormente permiten diferir el procesamiento y utilizan menores cantidades de sangre pero los valores de corte para el diagnóstico de ESH deben ser establecidos e informados en cada laboratorio.

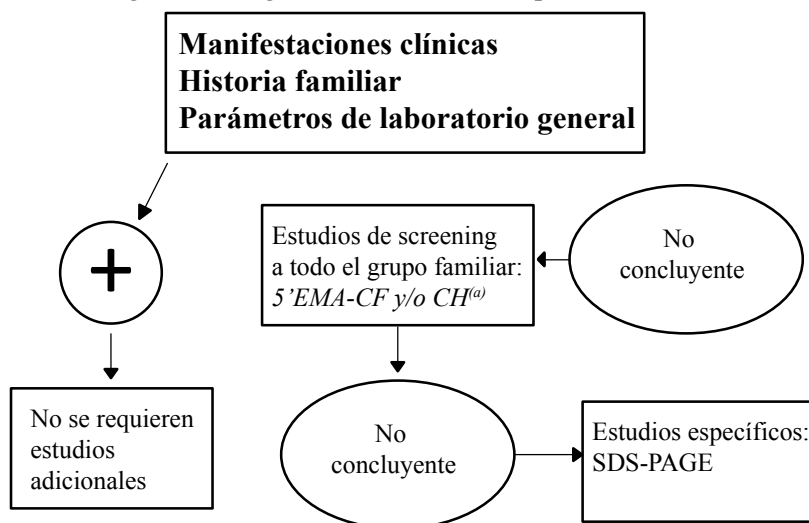
- Autohemólisis: aumentada, corrige con el agregado de glucosa. Puede no observarse corrección si existe un gran número de eritrocitos condicionados (pre-líticos). En la AHAI generalmente la presencia de glucosa incrementa marcadamente la hemólisis.
- Curvas de Fragilidad Osmótica Eritrocitaria (FOE): incrementada (o ROE disminuida). La curva diferida permite acentuar las diferencias respecto de la población eritroide normal. No utilizar como parámetro únicamente la FCM ya que puede ser normal aunque coexistan poblaciones con diferentes resistencias osmóticas.
- Criohemólisis hipertónica: aumentada. Es una prueba altamente específica y sensible.
- Citometría de Flujo con 5'EMA: disminuida respecto del promedio de fluorescencia obtenida en 6 controles normales procesados simultáneamente. Es una prueba de gran especificidad y sensibilidad.
- Fragilidad eritrocitaria por citometría de flujo: porcentaje de eritrocitos residuales viables muy disminuido.
- Electroforesis en gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) de membranas eritrocitarias: es un estudio laborioso, no disponible habitualmente, que permite identificar la/s proteína/s deficiente/s.
- Diagnóstico molecular: requiere identificar previamente la/s proteína/s deficiente/s para luego secuenciar el gen apropiado. Este estudio no está disponible en nuestro país.

Problemas diagnósticos provocados por la coexistencia de ESH con otras anemias

Algunas patologías (ictericia obstructiva, deficiencia de hierro fólico o vitamina B12) pueden complicar el diagnóstico de ESH por su interferencia sobre las manifestaciones clínicas y la normalización de las pruebas de laboratorio tradicionales (autohemólisis y FOE). La coexistencia con talasemia menor puede empeorar, mejorar o no modificar la severidad clínica de la ESH.

Algoritmo diagnóstico

No se requieren estudios especiales si las manifestaciones clínicas y de laboratorio general son inequívocas cuando se dispone del diagnóstico certero para miembros del grupo familiar primario. Para asegurar el diagnóstico se recomiendan pruebas de laboratorio especializado siendo las recomendadas la criohemólisis y la citometría de flujo con 5'EMA por ser más específicas y sensibles. Sólo excepcionalmente se requiere la determinación de la proteína/s deficiente/s mediante electroforesis en gel de poliacrilamida con la finalidad de detectar portadores sanos o en aquellos casos en que las pruebas habituales arrojen resultados en valor límite (Figura 20).

Figura 20. Algoritmo diagnóstico recomendado para esferocitosis hereditaria

^(a)Nivel de evidencia A
Recomendación grado 1

Formas clínicas

La ESH puede presentarse con distintos grados de severidad

Portadores sanos: no presentan anemia, ictericia ni esplenomegalia, y en el extendido de sangre periférica no se observan esferocitos. La enfermedad se evidencia sólo por una ligera reticulocitosis (en promedio $2,1 \pm 0,8\%$), fragilidad osmótica diferida ligeramente aumentada o autohemólisis aumentada. En algunos casos la única alteración se encuentra a través del análisis de las proteínas de membrana.

ESH leve: la anemia es muy leve o inexistente ($Hb > 10$ g/dL). Generalmente tampoco tienen ictericia ni esplenomegalia. La enfermedad se puede hacer evidente durante el curso de enfermedades virales, embarazo o ejercicio. Generalmente estas formas clínicas se diagnostican durante la realización de estudios familiares, o por la aparición de esplenomegalia o litiasis biliar en niños mayores o adultos.

ESH moderada: anemia con Hb entre 8 y 10 g/dL, recuentos reticulocitarios cercanos a 10% y bilirrubinemia entre 2 y 3 mg/dL. Se ve tanto en pacientes con formas dominantes como con recesivas. Las crisis aplásicas son de frecuente aparición.

ESH severa: anemia severa ($Hb < 8$ g/dl), por lo que son transfusión-dependientes. Además de los esferocitos característicos, la morfología eritrocitaria en muchas oportunidades muestra esferocitos con contornos irregulares y/o poiquilocitos. Esta forma clínica se ve casi exclusivamente en pacientes con la forma recesiva de la enfermedad. Además de los riesgos inherentes a la politransfusión, estos pacientes sufren con frecuencia crisis aplásicas. Con el paso de los años pueden desarrollar retardo de crecimiento, maduración sexual retardada y facies “talasémica”.

Situaciones especiales

ESH en el recién nacido: la ictericia es el síntoma más frecuente de la ESH en periodo neonatal. Generalmente la hiperbilirrubinemia aparece en las primeras 48 horas de vida. La anemia se ve solo en 43% de estos pacientes. En el recién nacido la esplenomegalia es muy poco frecuente. La presencia de esferocitos en el frotis puede deberse a enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad ABO, una patología que es mucho más frecuente que la ESH y constituye un diagnóstico diferencial durante el período neonatal. El hecho de que la ESH se manifieste o no en el recién nacido no parece tener ninguna relación con la evolución clínica o los requerimientos transfusionales del paciente una vez superado el periodo neonatal.

ESH en la mujer embarazada: las mujeres embarazadas con ESH presentan una anemia más severa que la habitual del embarazo. Las crisis hemolíticas no son frecuentes, pero pueden presentarse.

Complicaciones

Litiasis biliar: 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. En la coherencia de ESH y síndrome de Gilbert, la incidencia de litiasis biliar es 5 veces mayor que en la población general.

Crisis: en la ESH se pueden manifestar tres tipos de crisis que llevan a agravamiento súbito de la anemia.

Crisis hemolíticas: son las más frecuentes. Se presentan durante el curso de infecciones virales de cualquier tipo, y en niños menores de 6 años, pero también pueden aparecer espontáneamente y a cualquier edad. Habitualmente son de intensidad leve a moderada, manifestándose como exacerbación de la sintomatología habitual de anemia, ictericia, hiperreticulocitosis y esplenomegalia, y no requieren transfusiones. En algunas oportunidades son severas, presentando vómitos, dolor abdominal y esplenomegalia dolorosa, requiriendo hospitalización, transfusiones y control estricto.

Crisis aplásicas: son menos frecuentes que las hemolíticas pero mucho más graves, pudiendo llevar a insuficiencia cardíaca congestiva y muerte. El agente causal es el parvovirus B19, agente etiológico de la 5ª enfermedad (eritema infeccioso). En pacientes con ESH o cualquier otra anemia hemolítica crónica se observa fiebre, dolor abdominal y mialgias pero rara vez se evidencia el exantema característico. Simultáneamente con esta sintomatología, se produce agravamiento de la anemia, palidez y debilidad, con marcado descenso del recuento reticulocitario y disminución de los niveles de hiperbilirrubinemia. Este cuadro hematológico generalmente va acompañado de ligera trombocitopenia y neutropenia. La duración de estas crisis es de 10 a 14 días, y la caída promedio de la hemoglobina es al 50% de los valores basales, por lo que requieren terapia transfusional con frecuencia.

En algunas oportunidades, la infección por parvovirus B19 y la consecuente crisis aplásica son la manifestación inicial de la ESH. Esta situación se produce especialmente en aquellos pacientes con hemólisis compensada, que generalmente no tienen diagnóstico previo de la enfermedad por no padecer anemia.

Crisis megaloblásticas: son muy poco frecuentes, y debidas a deficiencia de folatos. Es para evitar esta complicación que todos los pacientes con anemias hemolíticas crónicas deben recibir suplementos adecuados de folato.

Úlceras de piernas: las úlceras indoloras, así como la dermatitis eritematosa crónica, son de rara aparición, y se corrigen con la esplenectomía.

Gota: es una complicación rara en los adultos, que también corrige con la esplenectomía.

Focos de hemopoyesis extramedular: se desarrollan en el adulto, de localización principalmente paraespinal o en tórax posterior o en el hilio renal. Se observan incluso en pacientes con ESH leve. La RMN permite diferenciar estos focos hemopoyéticos de verdaderos tumores en crecimiento. Si el paciente es esplenectomizado, estas masas detienen su crecimiento y van a la degeneración grasa, pero no reducen su tamaño.

Insuficiencia cardíaca: si el paciente con ESH presenta además algún trastorno cardíaco, la anemia crónica que padece puede hacer empeorar su insuficiencia cardíaca. Esta situación se ve especialmente en pacientes adultos mayores.

Tratamiento

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 Hb por debajo de 7 g/dL.

Esplenectomía: se recomienda no realizarla antes de los 6 años de edad. La esplenectomía corrige la sintomatología de la enfermedad en casi todos los pacientes. La anemia y la hiperbilirrubinemia se corrigen totalmente. El recuento reticulocitario desciende a valores normales o cercanos a lo normal. En algunos raros casos en que la esplenectomía no corrige totalmente los síntomas, igualmente se produce una franca mejoría.

Los siguientes lineamientos son los habitualmente más aceptados para su indicación:

- ESH severa: mandatoria
- ESH moderada sintomática (calidad de vida, fatiga, úlceras de pierna, etc.): habitualmente indicada
- ESH moderada asintomática: controvertida. Decisión personalizada consensuada entre médico y paciente.
- ESH leve: controvertida. Habitualmente no indicada
- ESH de cualquier severidad con indicación de colecistectomía por litiasis biliar: mandatoria

La esplenectomía debe siempre acompañarse de colecistectomía si el paciente presenta litiasis biliar.

La vía laparoscópica es de elección para el procedimiento quirúrgico.

La principal limitación para realizar una esplenectomía es el riesgo de sepsis fulminante post-esplenectomía aunque evidencias recientes demuestran que las complicaciones son infrecuentes (<1%). Previo a la intervención quirúrgica el paciente debe recibir, por lo menos 2 semanas antes, vacunación contra *Haemophilus influenzae*, neumococo y meningococo. Luego de realizada la esplenectomía, deberá recibir profilaxis con penicilina, ya sea diariamente por vía oral o mensualmente por vía intramuscular. En niños pequeños es preferible utilizar amoxicilina. El tiempo de administración de este tratamiento profiláctico no está aún claramente establecido. Se recomienda frente al desarrollo de fiebre en un paciente esplenectomizado la toma de cultivos y medicación antibiótica parenteral dentro de las primeras 48-72 hs.

Acido fólico: es imprescindible la suplementación con ácido fólico en las ESH moderadas y severas. Es materia opinable su indicación en los casos leves. La dosis recomendada es de 2,5 mg/día en menores de 5 años, y 5 mg/día posteriormente.

Tratamiento durante el embarazo: se debe duplicar la dosis de ácido fólico que recibe habitualmente durante todo el período del embarazo.

Tratamiento en el recién nacido: el riesgo de kernicterus está siempre latente, por lo que la exsanguinotransfusión puede ser necesaria a veces. Sin embargo, la enorme mayoría de estos neonatos pueden ser controlados con luminoterapia. A veces la anemia es lo suficientemente severa como para requerir transfusión. En algunos pacientes la anemia persiste, sin que se produzca una respuesta eritropoyética adecuada al grado de anemia. En estos casos se puede intentar tratamiento con eritropoyetina humana recombinante a dosis de 500 a 1250 UI/kg/semana para evitar o disminuir el requerimiento transfusional.

Bibliografía

- Aramburu Arriaga N, Fernández Cuesta MA, Martínez Gonzalez MJ, Astigarraga Aguirre I, Fernandez-Teijeiro Alvarez A, Navajas Gutierrez A et al. Hereditary spherocytosis in neonates. Review of our casuistics. *Ann Esp Pediatr*. 2000; 52:569–572.
- Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, Marcello AP, Porretti L, Cortezzi A et al. Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics. *Haematologica*. 2012; 97:516-523.
- Bolton-Maggs PHB, Stevens RF, Dodd NJ, Lamont G, Tittensor P On behalf of the General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol*. 2004;126:455–474.
- Bolton-Maggs PHB, 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 ;156:37-49.
- Clark MR, Mohandas N, Shohet SB. Osmotic gradient ektacytometry: comprehensive characterization of red cell volume and surface maintenance. *Blood*. 1983; 61: 889-910.
- Crisp RL, Solari L, Vota D, García E, Miguez G, Chamorro ME et al. 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; 90:625-634.
- Crisp RL, Solari L, Gammella D, Schwartzman GA, Rapetti MC, Donato H. Use of capillary blood to diagnose hereditary spherocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59 (7):1299-1301. doi:10.1002/pbc.24157.
- Donato H, Rapetti MC, Crisp RL, Martorelli D. Anemias hemolíticas. En: Donato H, Rapetti MC (eds): *Hematología Neonatal*. Fundasap, Buenos Aires, 2007; p. 57-108.
- Girodon F, Garçon L, Bergoin E, Largier M, Delaunay J, Feneant-Thibault M et al. Usefulness of the eosin-5'-maleimide cytometric method as a first-line screening test for the diagnosis of hereditary spherocytosis: comparison with ektacytometry and protein electrophoresis. *Br J Haematol*. 2008; 140:468–470
- Grace RF, Lux SE. Disorders of the red cell membrane. En: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg, Fisher DE, Lux SE (eds) *Hematology of Infancy and Childhood*. Saunders, Philadelphia 2009; p. 659–838.
- King MJ, Behrens J, Rogers C, Flynn C, Greenwood D, Chambers K. Rapid flow cytometric test for the

- diagnosis of membrane cytoskeleton-associated haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2000; 111:924–933.
- Mariani M, Barcellini W, Vercellati C, Marcello AP, Fermo E, Pedotti P 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; 93:1310–1317.
 - Donato H, Crisp R, Rapetti MC. Anemias hemolíticas hereditarias por trastornos de membrana. En: Donato H, Rapetti MC, Crisp RL, eds. *Anemias en Pediatría.* Buenos Aires: Journal; 2014. Págs.105-34.
 - Streichman S, Gesheidt Y, Tatarsky I. Hypertonic cryohemolysis: a diagnostic test for hereditary spherocytosis. *Am J Hematol.* 1990; 35:104–109.
 - Won DI, Suh JS. Flow cytometric detection of erythrocyte osmotic fragility. *Cytometry.* 2009; 76B: 135-141.
 - Donato H, Crisp RL, Rapetti MC, García E, Attie M. “Esferocitosis Hereditaria. Revisión. II. Manifestaciones clínicas, evolución, complicaciones y tratamiento”. *Arch Argent Pediatr.* 2015, 113(2):168-176.
 - Donato H, Crisp RL, Rapetti MC, García E, Attie M. “Esferocitosis Hereditaria. Revisión. I. Historia, demografía, etiopatogenia y diagnóstico”. *Arch Argent Pediatr.* 2015, 113(1):69-80.

6.1.2. Enzimopatías

- Las deficiencias enzimáticas que generan cuadros hemolíticos se encuentran vinculadas a la vía glicolítica (vía de Embden-Meyerhof) que suple los requerimientos energéticos del eritrocito y a la vía de las pentosas (“shunt” hexosa monofosfato) que protege a la célula del daño oxidativo.
- Debe sospecharse una deficiencia enzimática en las siguientes situaciones:
- Anemia hemolítica crónica sin morfología específica o con punteado basófilo o presencia de quera-tocitos (“bite cell”)
- Hemólisis aguda posterior a drogas oxidantes
- Presencia de cuerpos de Heinz en sangre periférica
- Anemias hemolíticas asociadas con otros desórdenes congénitos

Las deficiencias enzimáticas más frecuentes son:

- Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
- Piruvato kinasa

6.1.2.1 Deficiencia de G6PD

Es la enzimopatía más común, asociada a ictericia neonatal y anemia hemolítica como consecuencia de exposición a distintos agentes oxidantes. La severidad depende de la cantidad y de la variante enzimática y de la naturaleza del agente oxidante. Presenta gran polimorfismo genético, clínico y bioquímico.

Genética

Herencia recesiva ligada al sexo. El gen está ubicado en la región terminal del brazo largo del cromosoma X (Xq28). Se han descrito más de 400 variantes de la enzima que derivan de más de 150 mutaciones descritas que son de dos tipos: las variantes polimórficas (áreas de malaria endémica) y las variantes esporádicas (cualquier lugar del mundo y son poco frecuentes). Las mutaciones pueden deberse a mutaciones puntuales o deleciones, afectando la transcripción, el procesamiento o la estructura primaria de la enzima. Los hombres son normales o deficientes, las mujeres pueden ser normales, heterocigotas (portadoras) u homocigotas.

Epidemiología

Afecta al 3 % de la población mundial. Más frecuente entre los judíos sefaradíes y en la etnia negra y habitantes del Mediterráneo.

Fisiopatología

La deficiencia de esta enzima provoca un daño oxidativo irreversible y muerte celular. El shunt de la hexosa monofosfato es la única vía de obtención de NADPH, protegiendo al glóbulo rojo de la injuria oxidativa. Por reacciones de la hemoglobina con el oxígeno y agentes externos (drogas, infecciones) se generan agentes oxidantes en el glóbulo rojo, pero normalmente no se acumulan porque el glutatión reducido (GSH) los inactiva generando glutatión oxidado por acción de la enzima glutatión peroxidasa. Los niveles de GSH se recuperan por la glutatión reductasa, que requiere NADPH generado por la G6PD.

La actividad enzimática en el glóbulo rojo cae rápidamente con el envejecimiento de los mismos. Su vida media es de 60 días y refleja la edad del eritrocito, ya que este es incapaz de generar nuevas moléculas proteicas. El reticulocito tiene 5 veces más actividad enzimática que el glóbulo rojo senescente.

Cuadro clínico

- Las formas clínicas de presentación son:
- Anemia hemolítica aguda: no hay manifestaciones clínicas ni hematológicas durante la mayoría del tiempo. La exposición a un estrés oxidativo desencadena un cuadro de hemólisis aguda. La anemia es de moderada a severa, normocítica y normocrómica, con reticulocitosis importante. En algunos casos el cuadro es autolimitado y se resuelve espontáneamente, normalizándose la Hb en 3 a 6 semanas. Numerosos agentes medicamentosos, ambientales, alimentarios, infecciosos y otros son capaces de desencadenar una crisis hemolítica.
- Anemia hemolítica congénita no esferocítica: presentan hemólisis crónica, siendo variable la

severidad de la anemia. Suelen presentar esplenomegalia leve que aumenta con la edad. La anemia es de tipo normocítica y normocrómica con reticulocitosis. Frente a cuadros infecciosos presentan aumento de la hemólisis.

- Ictericia neonatal: ictericia que aparece entre el segundo y tercer día de vida, generalmente sin anemia ni evidencia de hemólisis asociadas. La gravedad del cuadro es variable. Si bien se desconoce la causa, se supone que es un agravamiento de la anemia fisiológica debido al mal funcionamiento hepático por expresión del déficit de G6PD en el hígado.
- La OMS ha categorizado las variantes del déficit de G6PD según la actividad enzimática y la expresión clínica (**Tabla 38**).

Tabla 38. Variantes de déficit de G6PD. Clasificación OMS

Clase	Manifestaciones clínicas	Actividad enzimática	Ejemplos	Comentarios
I	Anemia hemolítica crónica no esferocítica. Ictericia neonatal severa.	< 10 % (en la mayoría de los casos)	Sunderland, Nara, Guadalajara	No son polimórficas
II+III	Asintomática en estado basal pero con riesgo de: Ictericia neonatal - Anemia hemolítica aguda - Favismo	< 30 %	Med, A-, Orissa, Canton, Mahidol, Vanua Lava, Seattle	La mayoría de estas variantes conocidas son polimórficas
IV	Asintomática	>85%	A,B	G6PD B es la normal "wild type"

Diagnóstico

No se observa morfología eritrocitaria característica salvo durante las crisis hemolíticas. Los datos de laboratorio indicativos de hemólisis son positivos y la PCD negativa. Pueden realizarse pruebas de chequeo, de las cuales la más difundida es el test de Brewer, pero que posee baja sensibilidad en la detección de mujeres heterocigotas. El diagnóstico de certeza se establece por dosaje enzimático y/o por la realización del estudio molecular del gen G6PD. Debe tenerse en cuenta que el aumento de reticulocitos posterior a una crisis hemolítica puede generar resultados falsos negativos para el dosaje enzimático, ya que poseen una actividad enzimática cinco veces superior a la de un eritrocito maduro. El estudio molecular del gen G6PD se realiza por PCR-Secuenciación a partir de ADN total aislado de leucocitos de sangre periférica, utilizando cebadores descritos previamente. Se estudian los 12 exones codificantes (exones 2-13), el exón 1 no codificante, regiones intrónicas flanqueantes y región 3' no codificante. La patogenicidad asociada a las variantes de secuencia que pudieran detectarse se establece consultando bases de datos de mutaciones descritas previamente: Human Gene Mutation Database (HGMD) y G6PD-MutDB. Para el caso de variantes de secuencia no descritas pueden utilizarse herramientas "in silico" a fin de realizar una predicción de su patogenicidad.

Tratamiento

No requieren tratamiento específico. Se deben considerar las siguientes medidas:

- Evitar la exposición a agentes oxidantes (ver Tabla 39).
- Transfusión de GRS si la anemia pone en riesgo la vida del paciente, según los siguientes lineamientos generales:

Con Hb <7 g/dL: transfundir

Con Hb <9 g/dL y evidencia de hemólisis persistente (hemoglobinuria): transfundir

Con Hb entre 7 y 9 g/dL: control clínico estricto

- Suplementar con ácido fólico.
- Esplenectomía en caso de esplenomegalia importante que provoque trastornos mecánicos, hipersplenismo, o anemia severa con alto requerimiento transfusional.

Tabla 39. Drogas y alimentos que deben ser evitados por los pacientes deficientes de G6PD. Fuente: <http://www.g6pd.org/>

Categoría de droga	Hemólisis evidente	Hemólisis probable
Antimaláricos	Dapsona Primaquina Azul de metileno	Cloroquina Quinina
Analgésicos	Fenazopiridina	Aspirina (alta dosis)
Antibacterianos	Sulfametoxazol Cotrimoxazol Sulfadiazina Ciprofloxacina Moxifloxacina Ofloxacina Ácido nalidíxico Nitrofuranos: Nitrofurantoína	Sulfasalazina Cloranfenicol Isoniacida
Otros	Rasburicasa Azul de toluidina	Acido ascórbico Glibenclamida Vitamina K

Consultar lista completa en: <http://www.g6pd.org/>

6.1.2.2 Deficiencia de PK

Deficiencia enzimática de la vía glicolítica, de distribución mundial. Transmitida en forma autosómica recesiva. El gen PKLR se ubica en el cromosoma 1q21, con afección similar en ambos sexos. Tanto los homocigotas como los heterocigotas compuestos presentan hemólisis significativa. El heterocigota no presenta anemia, pero puede presentar algunas alteraciones de la morfología eritrocitaria.

Cuadro clínico

La presentación es variable, desde anemia neonatal grave hasta un proceso hemolítico compensado en el adulto. Generalmente se trata de una anemia hemolítica moderada a severa, no inducida por drogas. Las infecciones virales pueden exacerbar el cuadro hemolítico. También se puede presentar como una crisis aplásica por parvovirus B19. La esplenomegalia es frecuente. Menos frecuentemente pueden presentar litiasis vesicular, úlceras crónicas en piernas, sobrecarga de hierro por transfusiones múltiples, entre otras.

Diagnóstico

La anemia es frecuentemente normocítica, con reticulocitosis (marcado aumento post esplenectomía), sin morfología característica, aunque pueden observarse equinocitos. Laboratorio general con características de anemia hemolítica y PCD negativa. Autohemólisis aumentada que corrige con el agregado de ATP, pero no con glucosa (este patrón de respuesta es variable). El diagnóstico de certeza requiere el dosaje enzimático y/o el estudio molecular del gen PKLR. Las mutaciones puntuales y pequeñas deleciones-inserciones se encuentran distribuidas a lo largo de todo el gen y se estudian por PCR-Secuenciación de ADN total utilizando cebadores descriptos previamente. Se estudian los exones codificantes de la isoforma eritrocitaria (exones 1 y 3-12), regiones intrónicas flanqueantes, región promotora y región 3' no codificante. La patogenicidad asociada a las variantes de secuencia que pudieran detectarse se establece consultando bases de datos de mutaciones descriptas previamente: *Human Gene Mutation Database* (HGMD). Para el caso de variantes de secuencia no descriptas pueden utilizarse herramientas “*in silico*” a fin de realizar una predicción de su patogenicidad. Para la detección de la deleción PK-*Gypsy* (deleción de 1149 pares de bases: pérdida del exón 11 y regiones intrónicas flanqueantes) se utiliza la técnica de GAP-PCR.

Tratamiento

Acido fólico

Transfusiones si es necesario.

Esplenectomía cuando el requerimiento transfusional es alto.

Otras deficiencias enzimáticas

Son muy poco frecuentes. Se transmiten casi todas en forma autosómica recesiva. Presentan anemia hemolítica no esferocítica de severidad variable, con fragilidad osmótica y autohemólisis normales o aumentadas. En la tabla 40 se muestran algunas características de estas deficiencias poco frecuentes.

La esplenectomía en general lleva a algún grado de mejoría de la anemia.

Tabla 40. Anemias hemolíticas por deficiencias enzimáticas poco frecuentes

ENZIMA	Incidencia	Herencia	Hemólisis	Alteraciones Neurológicas	Miopatía	Observaciones
Hexoquinasa (HK)	Rara	AR	Si			2,3-DPG bajo ¿Poca tolerancia a la anemia?
Glucosa fosfato isomerasa (GPI)	Más de 45 casos publicados	AR	Si, crisis durante infecciones	En casos raros	En casos raros	
Fosfofructokinasa (PFK)	Rara	AR	Variable	Glucogenosis tipo VII	Habitual	Hemólisis compensada. Puede tener eritrocitosis y gota de comienzo temprano
Aldolasa (ALD)	Muy rara	AR	Si			
Triosafofosfato isomerasa (TPI)	Rara	AR	Si	Habitual (1)		Trastorno generalizado. Es la más grave
Fosfogliceratoquinasa (PGK)	Rara	Recesiva Lig X	Habitualmente	Habitual (2)	En casos raros	Enfermedad multisistémica
Difosfoglicerato mutasa (DPGM) Difosfoglicerato fosfatasa (DFGP) (*)	Muy rara	AR	No			Eritrocitosis leve
Enolasa (ENO)	Muy rara	¿AD?	Si			Deficiencia parcial con fenotipo esferocítico
Láctico deshidrogenasa (LDH)	Muy rara	AR	No		En casos raros. Falta subunidad M	Falta de subunidad H: no hay hemólisis

(*) Ambas actividades residen en la misma proteína. Prácticamente ausencia de 2,3-DPG

AD: Autosómica dominante AR: Autosómica recesiva

(1) TPI: se asocia a enfermedad neuromuscular debilitante progresiva con espasticidad generalizada e infecciones recurrentes y complicaciones cardíacas

(2) FGK: se asocia a retardo mental y alteraciones de la conducta

Bibliografía

- Arese P, De Flora A. Pathophysiology of hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Sem Hematol.* 1990; 27:1-40.
- Beutler E. G6PD deficiency. *Blood.* 1994; 84: 3613-3636.
- Dal Borgo P, Silva R, Cavieres M. Dos nuevas mutaciones de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, G6PD Santiago y G6PD Calvo Mackenna. *Rev Chil Pediatr.* 2000; 71: 419-22.
- Eandi Eberle S, García Rosolen N, Urtasun C, Sciuccati G, Díaz L, Savietto V et al. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Serie de casos clínicos. *Arch Argent Pediatr.* 2011; 109: 354-361.
- Frank JE. Diagnosis and management of G6PD. *Ann Fam Physician.* 2005; 72: 1277-1282.
- Nagel RL, Roth EF Jr. Malaria and cell genetic defects. *Blood.* 1989, 74:1213-1221.
- Toniolo D, Martini G, Migeon BR, Dono R. Expresión of the G6PD locus on the human X Chromosome is associated with demethylation of three CpG islands within 100 kb of DNA. *EMBO J.* 1988;7: 401-410.
- Poggi V, Town M, Foulkes NS, Luzzatto L. Identification of a single base change in a new human mutant glucose-6-phosphate dehydrogenase gene by polymerase-chain-reaction amplification of the entire coding region from genomic DNA. *Biochem J.* 1990; 271(1):157-60.
- Amini F, Ismail E. 3'-UTR variations and G6PD deficiency. *J Hum Genet.* 2013; 58(4):189-94. doi: 10.1038/jhg.2012.155.
- Baronciani L, Beutler E. Analysis of pyruvate kinase-deficiency mutations that produce nonspherocytic hemolytic anemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993; 90(9):4324-7.
- van Wijk R, van Solinge WW, Nerlov C, Beutler E, Gelbart T, Rijksen G, Nielsen FC. Disruption of a novel regulatory element in the erythroid-specific promoter of the human PKLR gene causes severe pyruvate kinase deficiency. *Blood.* 2003 Feb 15;101(4):1596-602.

6.2. Anemia hemolítica autoinmune

6.2.1. Generalidades

La AHAI es producto de la destrucción de eritrocitos por anticuerpos dirigidos a antígenos propios de la membrana. Es una enfermedad heterogénea con respecto al tipo de Ac involucrado y a la presencia o ausencia de condición subyacente. Es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia de 0,8/100.000/año. La prevalencia es 17/100.000.

La AHAI primaria es menos frecuente que las formas secundarias.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los siguientes hallazgos:

1. Anemia, en general macrocítica
2. Reticulocitosis
3. Leucocitosis neutrófila a excepción de síndromes linfoproliferativos leucémicos)
4. Plaquetas normales
5. LDH elevada
6. Bilirrubina indirecta aumentada
7. Haptoglobina disminuida

La respuesta reticulocitaria está en relación a la respuesta medular frente a la anemia.

Es necesario demostrar la participación inmune mediante la PCD frente a un paciente con diagnóstico de hemólisis.

Hemólisis + PCD positiva = Anemia hemolítica inmune

Dos interrogantes son fundamentales frente al hallazgo de AHAI:

- A) ¿Cuál es el Ac involucrado?
- B) ¿La AHAI es primaria o secundaria?

A) Anticuerpo: Es necesario conocer si el Ac involucrado es IgG o IgM, y si el complemento está o no involucrado. La presencia de complemento, sobre todo si se activa completamente, produce mayor lesión en la membrana eritrocitaria y es responsable de la lisis intravascular. Si el Ac es una IgG, la hemólisis es a predominio intracelular en el sistema reticuloendotelial.

Anticuerpo caliente: el patrón es solamente IgG positiva o IgG y C3 positivo. Se unen y reaccionan a 37°C de temperatura (rango 35°- 40°C). La AHAI por Ac calientes es de hemólisis principalmente extravascular y predominantemente en el bazo.

La PCD es altamente sensible (95%) y relativamente específica (80%)

Anticuerpo frío: el patrón es IgG negativa y C3 positivo. Las aglutininas frías son detectadas en títulos significativos (>1/64). Tienen la propiedad de inducir aglutinación a bajas temperaturas (4° C). Excepciones: el hallazgo de PCD negativa en presencia de AHAI puede ser por:

1. Bajo nivel de autoanticuerpos
2. Baja afinidad del autoanticuerpo
3. El autoanticuerpo es isotipo IgA o IgM

Importante: el paciente puede tener PCD positiva sin hemólisis y la anemia está dada por otros mecanismos

En la **Tabla 41** se muestra la relación entre el tipo de autoanticuerpos y las formas clínicas de la enfermedad

Tabla 41. Formas clínicas de AHAI en relación al tipo de autoanticuerpos

Tipo AHAI	Epidemiología/ tipo de hemólisis	Tasa de AHAI secundaria	Isotipo de anticuerpo	Temperatura óptima	Patrón PCD	Eluido	Especificidad autoanticuerpo
AHAI(c)	70-80% adultos>niños Hemólisis ex- travascular	50%	IgG>>IgA, IgM	37° C	IgG+/-C3d	IgG	Sistema Rh
Síndrome por aglutininas frías	20-30% de AHAI del adul- to Edad >50 años Hemólisis ex- travascular	Patología clonal lin- foprolife- rativa B	IgM>>>IgA o IgG Aglutininas frías >1/500	4° C	C3d	neg	Ag I>i>>Pr
AHAI (f) transitoria	Niños y adultos jóvenes Hemólisis intra- vascular	Infeccio- nes (M. p n e u - m o n i a e, EBV)	IgM poli- clonal Aglutininas frías ≥ 1/64	4° C	C3d	neg	Ag I>i
Hemoglo- binuria pa- roxística por anticuerpos fríos	Niños (poco fre- cuente.) Hemólisis intra- vascular	Infeccio- nes (M. pneu- m o n i a e, virus)	IgG Hemo- lisina Dona- th-Landstei- ner)	>30° C	C3d	neg	Ag c+P
Tipo mixto	Hemólisis ex- travascular Adultos	Linfoma células B	IgG, IgM	4-37° C	IgG+/-C3d	IgG	Polirreactivi- dad

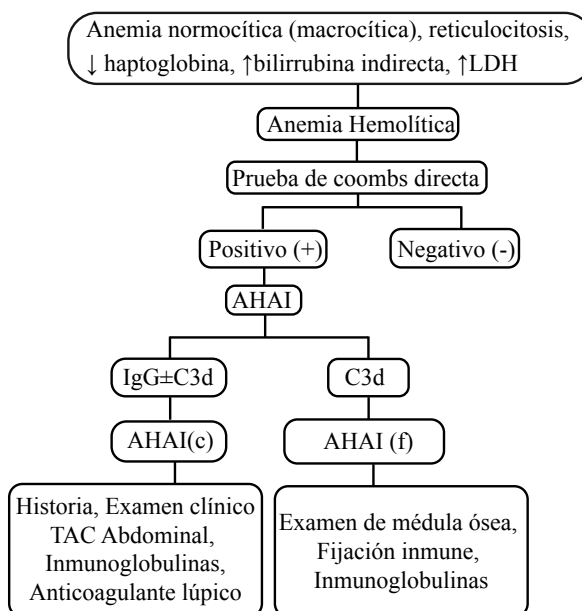
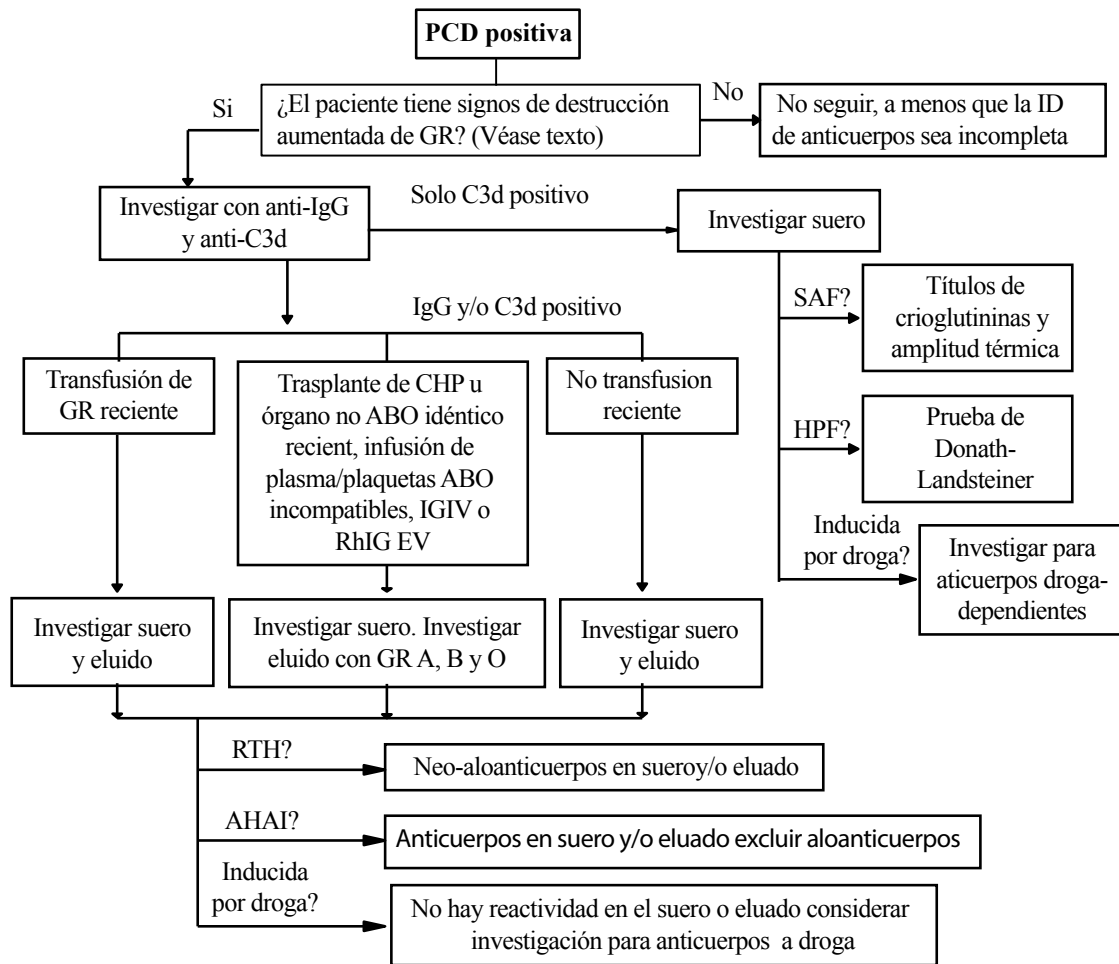
Figura 21. Algoritmo diagnóstico en AHAI

Figura 22. Algoritmo para la investigación de una PCD positiva**B) Etiología**

- Anemia hemolítica primaria: no presenta enfermedad subyacente
- Anemia hemolítica secundaria: se debe evaluar:
 1. Historia clínica; forma de presentación (aguda o insidiosa)
 2. Examen físico
 3. Historia de infección
 4. Historia transfusional
 5. Exposición a drogas
 6. Vacunación
 7. Signos de enfermedad inmune

(Las causas y abordaje terapéutico son evaluadas por separado según guías de adultos y pediátricas)

En las **Figuras 21 y 22** se muestran los algoritmos recomendados para diagnóstico de AHAI y para investigación de una PCD positiva, respectivamente.

CHP: células hematopoyéticas; SAF: síndrome de aglutininas frías; HPF: hemoglobinuria paroxística por anticuerpos fríos; RTH: reacción transfusional hemolítica

Diagnostico diferencial

- a) Hemoglobinuria paroxística nocturna: LDH muy elevada y PCD negativa.
- b) Síndrome de microangiopatía trombótica (PTT/SUH): PCD negativa, plaquetopenia.
- c) Esferocitosis hereditaria

La AHAI es una emergencia en la clínica hematológica y está autorizado actuar frente a la sospecha diagnóstica esperando la confirmación de resultados.

6.2.2. AHAI en pediatría

La AHAI es la principal causa de hemólisis extracorpúscular en niños. Su prevalencia se incrementa con la edad. Para algunos autores la causa infecciosa predomina en pediatría, mientras que para otros la mayoría son AHAI primarias

Diagnóstico

En presencia de anemia hemolítica el diagnóstico se basa en la positividad de la PCD y la exclusión de otras causas de anemia hemolítica (hereditaria o adquirida).

Dos datos deben ser evaluados: 1) Tipo de anticuerpo
2) Si la AHAI es primaria o secundaria.

La distinción entre AHAI por Ac caliente y AHAI por Ac fríos es un parámetro importante no solamente por el espectro de enfermedad sino por el tratamiento a indicar.

Más allá de la distinción entre Ac calientes y fríos, la AHAI es clasificada como primaria (idiopática) o secundaria dependiendo de la ausencia o presencia de enfermedad o de disregulación inmune.

□ AHAI primaria.

La anemia hemolítica primaria es un hallazgo.

No se identifica enfermedad sistémica asociada.

Es importante enfatizar que las formas “presumiblemente primarias” pueden preceder a las formas secundarias.

□ AHAI secundaria

Ocurre en el contexto de otro diagnóstico clínico siendo la hemólisis una manifestación de enfermedad sistémica. El laboratorio adquiere jerarquía en el momento del diagnóstico para la evaluación de esta condición.

El 50% de los pacientes con AHAI son secundarios.

En la **Tabla 42** se muestran las principales causas de AHAI secundarias

Tabla 42. Principales patologías o condicionantes asociados con AHAI por anticuerpos calientes

Síndrome de Evans	AHAI + plaquetopenia
Autoinmunidad. Enfermedad inflamatoria	Síndrome antifosfolípido Artritis reumatoidea Dermatomiositis Colitis ulcerosa Hepatitis autoinmune Tiroiditis autoinmune Sarcoidosis Lupus eritematoso sistémico Fascitis Eosinofílica Síndrome de Sjögren
Infecciones	Virus: Epstein Barr(1): hepatitis C, HIV, tuberculosis, brucelosis, sífilis.
Drogas*	Penicilina, cefalosporina, tetraciclinas, eritromicina, ribavirina, acetaminofeno, ibuprofeno
Inmunodeficiencia primaria	Síndrome de Wiskott Aldrich Inmunodeficiencia común variable Síndrome de hiperIgM (*) ALPS (2, *) Síndrome IPEX (3, *) Síndrome APECED (4,*)
Desordenes hematológicos. Enfermedad linfoproliferativa	
Otros	Post trasplante alogénico de médula ósea Post trasplante hepático Post trasplante intestino (1)
Tumores sólidos	Timoma

* Ver listado completo de drogas en la *American Association of Blood Banks*: Asociación Argentina de hemoterapia e inmunología

1. Puede asociarse con AHAI por Ac fríos.
2. Síndrome linfoproliferativo autoinmune. Criterios diagnósticos: síndrome linfoproliferativo no maligno, caracterizado por defectuosa apoptosis in vitro y 1% o más de linfocitos T doble negativos en sangre periférica.
3. Poliendocrinopatía con candidiasis y distrofia ectodérmica.
4. Disregulación inmune, poliendocrinopatía, enteropatía. Ligada al X
5. Patología pediátrica

Plan de Estudios: recomendaciones para el diagnóstico de AHAI

- Hemograma con recuento de reticulocitos: la media de concentración de Hb es de 4 a 7 g/dl. Los índices eritrocitarios no son útiles, pero el VCM normal puede reflejar un promedio entre microesferocitos y reticulocitos y el VCM aumentado puede estar relacionado con aglutinación eritrocitaria en el tubo. El recuento de glóbulos blancos y de plaquetas generalmente es normal. La combinación de AHAI y trombocitopenia inmune define el síndrome de Evans. La neutropenia puede asociarse a disregulación inmune.
- Frotis de sangre periférica: la evaluación del frotis es útil en establecer el diagnóstico de AHAI. Los esferocitos están presentes en AHAI por anticuerpos calientes y la aglutinación en pacientes con AHAI por anticuerpos fríos. El hallazgo de esquistocitos y trombocitopenia conduce al diagnóstico diferencial de SUH-PTT. Puede observarse policromatofilia secundaria a reticulocitos y eritroblastos circulantes.
- Reticulocitos: su aumento es lo más frecuente de observar debido a la compensación de la médula ósea a la disminución de la sobrevida del glóbulo rojo. En el 10% de los pacientes pediátricos los autoanticuerpos pueden reaccionar con antígenos de precursores eritroides y los autoanticuerpos eritrocitarios pueden inducir apoptosis de eritroblastos causando reticulocitopenia.
- Aspirado de médula ósea: debe realizarse en pacientes con reticulocitopenia u otra citopenia para el diagnóstico diferencial de malignidad/mielodisplasia. La diseritropoyesis en AHAI es leve, por lo que en caso de ser severa se sugiere descartar síndrome mielodisplásico.
- Química sanguínea: los valores aumentados de LDH y aspartato aminotransferasa reflejan liberación de enzimas intraeritrocitarias. La haptoglobina se encuentra disminuida, sin embargo no se sintetiza en niños menores de 6 meses; es un reactante de fase aguda por lo cual es inespecífica. La bilirrubina sérica está aumentada, aunque niveles >5 mg/dL son poco frecuentes. La fracción directa (conjugada) no excede el 10 al 20% del total de la concentración de bilirrubina.
- Coagulograma: anticuerpos antifosfolipídicos y anticoagulante lúpico.
- Grupo y factor sanguíneo con fenotipo extendido
- Examen de orina: búsqueda de hemoglobinuria, hematuria y proteinuria.
- PCD
- Serologías: hepatitis, micoplasma, HIV, citomegalovirus, Epstein Barr,
- rubeola, parvovirus, herpes, etc.
- Ecografía abdominal: para evaluar tamaño del bazo
- Radiografía de tórax: búsqueda de síndrome tumoral
- Laboratorio inmunológico: en la tabla 43 se muestran los dosajes inmunológicos recomendados

Tabla 43. Laboratorio inmunológico

Dosaje de inmunoglobulinas (previo al inicio de inmunoglobulina endovenosa)	IgG, IgA, IgM. Subclases de IgG (solo si >2 años de edad)
Inmunofenotipificación linfocitaria (previo a tratamiento corticoide o inmunosupresor)	CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, Cd16+, CD56+ (si hipogamaglobulinemia CD19+, CD27+ IgD) o, células T doble negativas (CD3+, CD4-, CD8-, TCR α/β +) o, si esplenomegalia, hipergamaglobulinemia y aumento de células T doble negativas: IL10, FASL circulante, tests funcionales de apoptosis mediados por FAS)
Anticuerpos antinucleares (previo al inicio de inmunoglobulina endovenosa)	Si elevado título → Anticuerpo anti-DNA y otros autoanticuerpos
Vía del complemento	C3, C4, CH50.

Tratamiento de la AHAI(c) primaria

El tratamiento sugerido es sólo una guía de recomendaciones. En la práctica la decisión terapéutica debe ser realizada en forma individual. La AHAI debe ser considerada una enfermedad crónica con pocas excepciones.

En un niño con AHAI de reciente diagnóstico las opciones de tratamiento son las siguientes:

- Observación: si la anemia es leve (Hb: 9-12 g/dl) y hay antecedente de cuadro viral previo.
- Transfusión de glóbulos rojos: la decisión de transfusión debe ser individual; debe considerarse la causa, severidad y rapidez con la cual se instale la anemia. Tener la precaución de realizar la toma de muestra y su traslado a 37 °C. Dado que los Ac son dirigidos contra antígenos del grupo sanguíneo, no siempre la transfusión compatible es posible.
- El abrigo del paciente resulta útil en AHAI por Ac fríos
- Tratamiento de 1ª línea:

Corticosteroides (meprednisona): 2 mg/kg/día, vía oral, en 3-4 dosis diarias. La dosis inicial es administrada hasta alcanzar un Hto >30% o nivel de Hb >10 g/dl (no es necesaria la normalización del nivel de Hb). Al alcanzar el valor de Hb/Hto deseado la dosis debe reducirse gradualmente. El esquema de descenso puede requerir un período de 3 meses o más. La tasa de respuesta global a los corticosteroides es del 80% (remisión completa o parcial). Siempre deben indicarse suplementos de ácido fólico, calcio y vitamina D. Debe efectuarse además monitoreo plasmático de glucemia.

Aproximadamente el 40-50% de los pacientes necesitan bajas dosis de mantenimiento, un 15-20% requieren altas dosis de mantenimiento y aproximadamente 20% permanecen en remisión sin tratamiento. Si los valores deseados no se logran luego de 3 semanas de tratamiento, se deberá considerar tratamiento de 2º línea. El tiempo para iniciarlo depende de la severidad y/o refractariedad.

- Tratamiento de 2ª línea (¿Cuál?, ¿Cuándo?): Existen 3 categorías de pacientes en los cuales se plantea el tratamiento de 2ª línea:
 1. Pacientes refractarios a dosis inicial de corticosteroides.
 2. Pacientes que requieren dosis altas de mantenimiento.
 3. Pacientes que requieren terapéutica de corticoides prolongada a bajas dosis para mantener nivel de Hb.

Si la decisión de tratamiento de 2º línea es planteada, deberá evaluarse en cada caso el riesgo/beneficio. Las opciones terapéuticas son:

o Inmunoglobulina EV: altas dosis de Ig EV pueden administrarse como tratamiento luego o concomitantemente con corticosteroides debido a la probable eficacia y bajo riesgo de efectos adversos.

o Esplenectomía: la decisión terapéutica debe evaluarse en relación de la edad del paciente. En mayores de 5 años es recomendable su indicación. Alta eficacia a corto plazo (la remisión completa o parcial se observa en 2/3 de los pacientes dependiendo del porcentaje de casos secundarios). Evidencia de remisión prolongada. Bajo riesgo relacionado al procedimiento (mortalidad relacionada 0,5%). Bajo índice de infección fulminante postesplenectomía con vacunación

prequirúrgica (antineumococo, antimeningococo y antihaemophilus) y profilaxis antibiótica posterior.

o Rituximab (anti CD20): es eficaz a corto plazo. El régimen habitual es 375 mg/m²/dosis/semana (días 1-8-15-22). La tasa de respuesta global es de 82% (mitad remisión completa y mitad remisión parcial). El rituximab elimina los linfocitos B circulantes y su recuperación demora meses; sin embargo es poco frecuente el descenso de inmunoglobulinas y la necesidad consecuente de terapia de remplazo inmune. Es una opción de tratamiento en pacientes menores de 5 años de edad en los cuales la esplenectomía estaría contraindicada.

La respuesta a esteroides, la duración de enfermedad y el secuestro esplénico no predicen la respuesta a la esplenectomía.

En un niño con AHAI refractaria o recurrente o con recidivas post-esplenectomía las opciones de tratamiento son las siguientes:

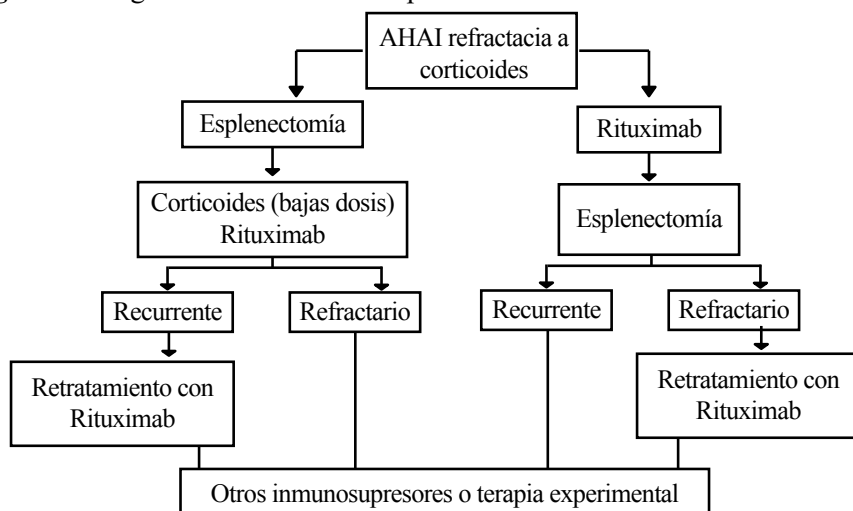
- o Retratamiento con corticosteroides (evaluar dosis relativamente más baja que al diagnóstico)
- o Rituximab
- o Para pacientes sin respuesta al rituximab se deberá programar la esplenectomía (de acuerdo a la edad).
- o Para pacientes que presentan recaída luego de una respuesta inicial cuya duración fuera menor a 1 año, se recomienda la esplenectomía y posponer el rettratamiento con rituximab en caso de respuesta nula a la esplenectomía.
- o Para pacientes con remisión prolongada luego del primer tratamiento con rituximab, el rettratamiento con rituximab puede ser una opción razonable.
- o Otras opciones de tratamiento a la terapia de 2^a línea son:
 - Drogas inmunosupresoras
 - Azatioprina: actúa sobre los linfocitos T helper interfiriendo en la síntesis de anticuerpos. La dosis es 2 mg/kg por vía oral (25-200 mg/día). Dado que el mecanismo de acción está en relación con la reducción de síntesis de autoanticuerpos, la respuesta es tardía (mayor a 3 meses).
 - Ciclosporina: actúa sobre linfocitos T. Causa significativos efectos adversos (neurotoxicidad, hipertensión arterial y riesgo de malignización). No es indicación de rutina en pacientes con AHAI.
 - Micofenolato mofetil: inhibe la proliferación linfocitaria. Su uso en enfermedades autoinmunes se encuentra en expansión. La experiencia descripta en pediatría en AHAI es escasa; puede considerarse su uso como alternativa útil y segura para pacientes corticodependientes con AHAI crónica.
 - Otros: danazol y agentes citotóxicos tienen limitado uso en pediatría.

En la **Figura 23** se muestra el algoritmo de tratamiento recomendado.

Ningún algoritmo de tratamiento es concluyente para todos los pacientes pediátricos con AHAI.

Debe individualizarse la terapia para cada paciente basándose en la respuesta hematológica y los efectos adversos.

Figura 23. Algoritmo de tratamiento para AHAI refractarias a corticosteroides



Tratamiento de la AHAI(c) secundaria

- Lupus eritematoso sistémico y enfermedades autoinmunes: La AHAI puede ser la forma de presentación y único signo de la enfermedad, precediendo por años a otras manifestaciones de enfermedad. Generalmente se asocian a anticuerpos antifosfolipídicos con o sin síndrome antifosfolipídico. Otras enfermedades que se asocian con AHAI son síndrome de Sjögren, esclerodermia, dermatomiositis, enfermedad de Crohn, tiroiditis autoinmune. El manejo terapéutico es el de las AHAI(c) primarias cuando es la única manifestación; sin embargo, es conveniente mantener los corticosteroides a bajas dosis a largo plazo para minimizar el riesgo de recaída. En pacientes refractarios o respondedores a altas dosis, el rituximab es una opción terapéutica. Los tratamientos con ciclofosfamida y micofenolato son buenas alternativas en pacientes refractarios al rituximab. La esplenectomía es controvertida, sin embargo podría realizarse en caso de AHAI(c) severa como única manifestación hematológica.
- Inmunodeficiencia común variable: es un síndrome caracterizado por hipogammaglobulinemia y mala respuesta a vacunación e infecciones bacterianas. Un 20% de los pacientes desarrollan autoinmunidad (PTI, AHAI). El tratamiento con corticosteroides como terapéutica de 1° línea logra alta tasa de respuesta (81%). La administración prolongada aumenta el riesgo de infecciones. Cuando el rituximab es administrado en pacientes refractarios, el tratamiento de remplazo con gammaglobulina es recomendado para disminuir el riesgo de infección.
- Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS): el hallazgo de PCD positiva es alto en esta patología (62%), pero solo el 30% de los pacientes manifiestan AHAI. Presentan en general buena respuesta al tratamiento con corticosteroides. En pacientes refractarios considerar tratamiento de 2° línea para AHAI(c).
- Infecciones: la AHAI es transitoria. La instalación de la anemia es aguda y requiere evaluar la necesidad de transfusión. El tratamiento con antibióticos (macrólidos) se justifica en pacientes con neumonía por micoplasma. En ocasiones, en pacientes con infecciones virales es necesario un tratamiento breve con corticosteroides.
- Drogas: ciertos medicamentos de uso habitual en la práctica pediátrica, como antibióticos (penicilina, ciclosporina, eritromicina) y analgésicos comunes (acetaminofeno, ibuprofeno) pueden causar AHAI. El mecanismo está en relación con la generación de anticuerpos antidrogas; aunque la droga actúa como hapteno o complejo ternario con glóbulo rojo. La suspensión de la droga disminuye la hemólisis.

Tratamiento de la AHAI(f)

La mayoría de las AHAI(f) están relacionadas a enfermedad linfoproliferativa (patología del adulto), y menos frecuentemente asociadas a enfermedades autoinmunes o infecciones. Evaluar observación ante el hallazgo de infección constatada.

En contraste a la AHAI(c), la AHAI(f) severa no responde a corticoides y/o esplenectomía. El tratamiento más efectivo es Rituximab (anti CD20) a dosis habituales.

Conclusión

- La PCD es la llave diagnóstica en AHAI
- Es fundamental establecer diagnóstico diferencial de anticuerpos fríos o calientes para un correcto abordaje terapéutico
- El 50% de las AHAI son secundarias: evaluar el laboratorio especializado
- De constatar enfermedad autoinmune, bajas dosis de corticosteroides son efectivas para mantener la remisión.

Bibliografía

- Aladjido N et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French National observational study of 265 children. *Haematologica*. 2011; 96: 655-662.
- American Association of Blood Banks: Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología 15 edición.
- Lechnerk and Jager V. How I treat autoimmune hemolytic anemia in adults. *Blood*. 2010; 116: 1831-1837.
- Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert Rev Hematol*. 2011; 4: 607-618.
- Navarro Mingorance A et al. Micofenolato mofetilo como alternativa de tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune crónica corticodependiente. *Ann Pediatr (Barc)*. 2012; 10:1000-1016.
- Ware RE. Autoimmune hemolytic anemia. En: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE (eds), *Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia, Sanders Elsevier, 2009, p.614-660.
- Zantec N, Koepsell S, Tharp D, Corin C. The direct antiglobulin test. A critical step in the evaluation of hemolysis. *Am J Hematol*. 2012; 87: 707-709.

6.2.3. AHAI en adultos

En general la AHAI acontece en pacientes que padecen un desequilibrio previo de su inmunidad. Este desequilibrio puede corresponder a una enfermedad autoinmune definida, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea u otra, o incluso detectar presencia de otros autoanticuerpos sin poder poner un diagnóstico definitivo a la alteración autoinmune. Esta situación se encuentra más en los jóvenes. En los pacientes mayores de 50 años es más frecuente como patología de base un síndrome linfoproliferativo crónico. Éste puede estar presente previamente, ser el episodio hemolítico la primera manifestación o aparecer tiempo después del episodio hemolítico. Si bien son mucho más frecuentes los síndromes linfoproliferativos B, en particular la leucemia linfática crónica, no deben excluirse los linfoproliferativos T. En estos casos la hemólisis suele estar mediada por anticuerpos calientes.

Cuando el cuadro corresponde a una hemólisis por anticuerpos fríos, es altamente probable tener un síndrome linfoproliferativo crónico de base.

Sin disminuir la importancia del diagnóstico de enfermedad de base, éste no es parte de la emergencia, y el paciente debe ser tratado activamente para superar la situación de riesgo. Los marcadores de inmunidad, aún la PCD, van a persistir positivos por mucho tiempo y hay tiempo para recuperarlos una vez superada la emergencia.

Diagnóstico

Además de los marcadores de hemólisis y la PCD positiva, es necesario tener estudios basales: hemograma completo, reticulocitos, LDH, creatinina, ionograma, hepatograma, proteinograma (evaluar tanto hiper como hipogammaglobulinemia) y sedimento urinario.

También corresponde solicitar los marcadores de autoinmunidad (FAN, anticuerpos antinucleares, etc.).

Imágenes: es deseable tener una TAC de tórax, abdomen y pelvis. Sin embargo su utilidad se contrapone con los riesgos: si el paciente tiene una AHAI por anticuerpos fríos debe estar cuidadosamente aislado de las bajas temperaturas que hay en los centros de tomografía. Por lo tanto, ésta puede esperar. Por otro lado, la esplenomegalia moderada puede ser parte de la AHAI misma y no discrimina. Un estudio ecográfico puede resultar suficiente al momento del diagnóstico.

Estudio de médula ósea: si el paciente tiene una buena respuesta reticulocitaria es posible esperar para su realización. La hiperplasia eritroide dificulta la interpretación si el motivo del estudio es buscar una enfermedad de base. La posibilidad de realizar un estudio completo, que incluya fenotipificación de las poblaciones medulares (con la intención de detectar patología clonal linfoide) y una biopsia para realizar inmunohistoquímica es altamente útil. La situación cambia si no hay una respuesta reticulocitaria satisfactoria y ésta no puede ser atribuida a causas evidentes como insuficiencia renal. En ese caso, se impone el estudio medular para comprender la falta de respuesta.

Tratamiento

Con el diagnóstico confirmado de anemia hemolítica Coombs positiva es imprescindible iniciar la terapéutica.

Medidas generales: deben ser tomadas de no saber si se trata de una hemólisis por anticuerpos fríos, el paciente debe mantenerse en un ambiente calefaccionado. De confirmarse puede llegar a ser necesario emplear mantas con aire caliente. No debe salir de la habitación, y es muy importante advertir sobre la necesidad de hidratación parenteral con fluidos a temperatura ambiente. De no ser imprescindibles lo mejor es no emplear hidratación parenteral. Lo mismo ocurre con los estudios que pueden requerir contrastes endovenosos, que deben dejarse para un segundo momento. Debe cuidarse en no administrar ningún fármaco que pueda resultar mielo o nefrotóxico.

Es conveniente la administración de ácido fólico en dosis de 5 a 10 mg diarios, vía oral.

En cuanto al fármaco, los corticoides lo son por excelencia la primera línea. La metilprednisona a dosis de 1-2 mg/kg/día puede ser administrada en forma oral en una sola toma diaria. El efecto beneficioso del corticoide se debe a que induce una rápida disminución de receptores para Fc de la inmunoglobulina en las células reticuloendoteliales del bazo. Este mecanismo es más importante en el caso de la AHAI por anticuerpos IgG. Los corticoides además son linfocitolíticos y disminuyen la síntesis de inmunoglobulinas, pero este efecto se ve con el pasar de los días. La respuesta subjetiva tiene valor, pero importan los resultados de laboratorio: mantener o mejorar Hb, mantener y mejorar los valores de reticulocitos, disminuir

la LDH (marcador de hemólisis y también de isquemia tisular debida a la anemia severa). Los corticoides deben mantenerse en la medida que los parámetros de hemólisis persistan. En general pueden comenzar su disminución en la 4ª semana, en forma progresiva, teniendo siempre controles para no caer en otro episodio hemolítico.

Ante descompensación hemodinámica que no pueda manejarse con otros medios, será necesario transfundir al paciente, lo cual siempre es riesgoso debido a las dificultades para encontrar sangre compatible.

Si la respuesta reticulocitaria es insatisfactoria es posible administrar eritropoyetina. La dosis depende de la situación: si el paciente tiene creatinina elevada es posible que una dosis sustitutiva sea suficiente, pero si se piensa en un impedimento de la médula ósea por resistencia la dosis debe ser más alta. Las dosis varían desde 4.000 UI 2-3 veces por semana hasta 10.000 UI 3 a 5 veces por semana, por vía subcutánea.

Las segundas líneas de tratamiento no son tan claras. Es posible agregar fármacos inmunosupresores, como la azatioprina en dosis de 50 mg diarios y la ciclofosfamida, entre 50 y 100 mg diarios. Estos fármacos requieren tiempo para objetivar la respuesta.

El empleo de Ig EV en alta dosis no ha tenido tan buenos resultados como en otras situaciones (PTI). La respuesta es menor y su uso se está desestimando.

Algo similar ocurre con la esplenectomía, que sólo sería de pensar frente a una anemia hemolítica por anticuerpos calientes, ya que el bazo no tiene un rol trascendente en el caso de los anticuerpos fríos.

Una nueva línea de tratamiento, útil frente a anticuerpos calientes y fríos es el empleo de rituximab (anticuerpos monoclonales anti CD20) en las dosis convencionales de 375 mg/m²/dosis/semana por 4 semanas.

La AHAI puede presentar otros episodios de hemólisis luego del inicial. No siempre se consigue negativizar la PCD, aunque haya remitido la anemia y no haya hemólisis evidente.

AHAI y enfermedad de base.

Respecto del tema, las posibilidades son:

- a. Enfermedad autoinmune, tipo LES. En este caso, el diagnóstico y control de afectaciones de otros parénquimas se impone. El pronóstico del paciente no depende sólo de las manifestaciones a nivel eritroide sino de otras manifestaciones hematológicas y de otros órganos. Por lo tanto el paciente debe ser advertido y los controles serán permanentes a nivel de los sistemas más sensibles y que marque pronóstico.
- b. Enfermedad linfoproliferativa crónica. Una vez diagnosticada corresponde actuar de acuerdo a los protocolos de la misma. Es de relevancia la leucemia linfática crónica por su frecuencia. También lo son otros síndromes menos frecuentes como la linfadenopatía angioinmunoblástica, de origen en linfocitos T pero de importante compromiso inmune.
- c. Que se haya detectado una enfermedad viral, en cuyo caso la situación puede ser autolimitada.
- d. No fue posible encontrar una enfermedad de base. Esta situación, que de hecho es frecuente, puede corresponder a que la AHAI sea la primera manifestación y que la enfermedad de base se descubra en el seguimiento y que el clon del síndrome linfoproliferativo sea muy pequeño. Frente a esta eventualidad, corresponde un seguimiento prolongado del paciente.

Bibliografía

- Alwar V, Shanthala D, Sitalakshmi S, Karuna R. Clinical Patterns and Hematological Spectrum in Autoimmune Hemolytic Anemia. *J Lab Physicians*. 2010; 2(1):17-20.
- Fozza C, Longinotti M. Use of Rituximab in Autoimmune Hemolytic Anemia Associated with Non-Hodgkin Lymphomas. Hindawi Publishing Corporation. *Advances in Hematology*. Volume 2011, Article ID 960137, 4 pages. doi:10.1155/2011/960137.
- Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E and Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. *Haematologica*. 2011;96(5):752-761. doi:10.3324/haematol.2010.036152.
- Olga Arbach O, Funck R, Seibt F, Abdulgabar Salamaa. Erythropoietin May Improve Anemia in Patients with Autoimmune Hemolytic Anemia Associated with Reticulocytopenia. *Transfus Med Hemother*. 2012;39:221-223 . DOI: 10.1159/000339260.
- Smedby K, Vajdic C, Falster M et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood*. 2008 April 15; 111(8). doi: 10.1182/blood-2007-10-119974.

7. Anemia y embarazo

7.1. Embarazo normal.

El embarazo es una condición normal en la vida de una mujer, pero con características particulares en lo referente a los eritrocitos:

Valores eritrocíticos. A lo largo del embarazo el volumen plasmático total (VPT) aumenta en un 43 % mientras que el volumen globular total (VGT) lo hace sólo en un 25 %, lo que determina un cierto grado de hemodilución (hidremia del embarazo), con lo que la relación entre el VGT y el volumen sanguíneo total disminuye de un 35 % en la mujer no embarazada a un 30 % en la mujer embarazada. El incremento del VGT es más tardío que el del VPT, por lo que los valores hematimétricos disminuyen progresivamente a lo largo del embarazo. El incremento del VGT se frena hacia la mitad del tercer trimestre, por lo que los valores hematimétricos suelen elevarse ligeramente en los últimos tramos del embarazo. Asimismo en el post parto hay una caída de los valores hematimétricos como consecuencia de las pérdidas normales durante el parto. Se considera anémica a toda mujer con valores de hemoglobina inferiores a:

- 12.0 g/dL en primer trimestre (sin variación con respecto a los valores previos al embarazo).
- 11.0 g/dL en segundo trimestre.
- 10.5 g/dL en tercer trimestre (nadir hacia semana 33, con una ligera recuperación hacia el final del embarazo).
- 10.0 g/dL en post parto.

Índices eritrocíticos. El rango normal de VCM se incrementa de 80-96 fL previo al embarazo a 84-100 fL durante segundo y tercer trimestre.

Requerimientos de hierro. Durante los 9 meses de embarazo la mujer va a necesitar alrededor de 1 gramo de hierro, a incorporar desde los alimentos o recurriendo a los depósitos (**Tabla 44**).

Tabla 44. requerimientos de hierro durante el embarazo

Basal (1 mg/día por 270 días)	270 mg		
Aumento del VGT (1 mg Fe / mL de GR)	400 mg	200 mg	pérdidas en el momento del parto
Placenta	100 mg	100 mg	
Feto	300 mg	300 mg	
Total	1070 mg / 270 días = 4 mg/día (en promedio)		

Este requerimiento no es homogéneo a lo largo del embarazo. Es mínimo (1 mg/día, igual que el varón) durante el primer trimestre, dada la ausencia de menstruaciones y crecimiento mínimo del embrión/feto, pero se incrementa a 4 mg/día en el segundo trimestre y a 7 mg/día en el tercer trimestre. Aunque la bio-disponibilidad (% del hierro de la dieta que es absorbido) se duplica en el segundo trimestre y se triplica en el tercero, no llega a ser suficiente para cubrir las necesidades del embarazo, especialmente en el tercer trimestre, por lo que el organismo deberá recurrir a los depósitos de hierro, que serán recuperados postparto en el período interembarazos.

El perfil de hierro varía a lo largo del embarazo, reflejando su requerimiento cada vez mayor (**tabla 45**):

Tabla 45: Variaciones a lo largo del embarazo

	Basal	1er trimestre	2do trimestre	3er trimestre	Post parto
Ferremia (ug/dL)	80	100	70	50	50
Capacidad de transporte (ug/dL)	250	250	300	350	400
Saturación de la transferrina (%)	32	40	23	14	12
Ferritina (ug/L)	60	90	20	15	20
Otras variaciones					
Eritropoyetina (mU/mL)	16,34	19,1	28,4	37,7	33,9
La concentración sérica de vitamina B12 disminuye en un 30 % en el último trimestre (no así la holo-transcobalaminemia)					

Manejo del embarazo normal

- **Ácido fólico.** Está formalmente indicado en el mes previo al embarazo y durante el primer trimestre para prevención de defectos de cierre del tubo neural. Dosis: 0.4 mg/día (4.0 mg/día si hay antecedente personal o familiar de defecto de cierre del tubo neural). Durante el resto del embarazo, si bien el incremento de la eritropoyesis y el crecimiento del feto consumen una mayor cantidad de ácido fólico (el requerimiento de folatos se duplica durante el embarazo), se supone que una dieta normal cubre dichas necesidades, por lo que debe estimularse la ingesta de verduras de hoja crudas. De haber alguna otra causa concomitante que también incremente el consumo de ácido fólico (embarazo gemelar, hemólisis, hipertiroidismo no tratado, cirugía o infección durante el embarazo, dermatopatía exfoliativa, etc.), será conveniente suplementarlo a todo lo largo del embarazo (1-5 mg/día).
- **Hierro.** Es importante instruir a la mujer embarazada para aumentar el aporte alimenticio de hierro, tanto en forma hemínica (carne, la forma de hierro que mejor se absorbe) como no hemínica (recordar la duplicación y triplicación de la biodisponibilidad de hierro en segundo y tercer trimestre). Se recomienda, si no hay contraindicación específica (sobrecarga de hierro, diabetes gestacional, etc.), suplementar con hierro medicamentoso (sulfato ferroso 60 mg de hierro elemental diario o la mayor dosis que la mujer pueda tolerar, siempre con el estómago vacío y acompañado con jugo cítrico para favorecer su absorción) durante el 2º y 3er. trimestre del embarazo. Extender profilaxis a 1er. trimestre post parto si embarazo gemelar, cesárea o pérdidas abundantes durante el parto. Tener en cuenta que en 2º y 3er. trimestre tanto la anemia (Hb < 10.5 g/dL) como la hemoconcentración (Hb > 13.0 g/dL) tienen mayor morbimortalidad fetomaterna.
- **Control hematimétrico** (a cargo de los médicos obstetras).
 - a) hemograma en la primera consulta, hacia semana 28 y, de ser necesario, preparto y postparto prealta.
 - b) derivar la paciente al Servicio de Hematología (¡lo más precoz posible!) si:
 - Hb por debajo de los niveles mínimos aceptados como normales para cada etapa del embarazo
 - VCM < 80 o > 100 fL
 - antecedente de anemia crónica y/o severa
 - sospecha de ferropenia latente por astenia, vegetarianismo, antecedente de hipermenorrea, embarazo reciente, etc.

7.2. Embarazo y anemia

Consecuencias de la anemia durante el embarazo:

Sobre la madre: sintomatología asténica, > morbilidad, ¿> mortalidad?

Sobre el feto: > prematuridad, < peso al nacimiento, > mortalidad perinatal, retraso madurativo.

Corresponde diferenciar dos situaciones muy distintas:

o anemia que se instala en el embarazo: ferropénica, megaloblástica, aplásica, por parvovirus, etc.

o embarazo en mujer con patología anémica: talasemia, hemoglobinopatías estructurales, esferocitosis hereditaria, deficiencia de G6PD, HPN, etc.

1) Embarazo y anemia ferropénica

La metodología diagnóstica es semejante a la mujer no embarazada, teniendo en cuenta los valores de referencia para cada trimestre del embarazo.

Pese a que el feto siempre va a tener siempre un grado de ferropenia menor que la madre, todo estadio de ferropenia debe ser corregido: anemia ferropénica, ferropenia latente e, incluso, sospecha firme de riesgo de ferropenia (por ejemplo, anemia ferropénica reciente, antecedentes de malabsorción, etc.).

El tratamiento pasa por un incremento del aporte alimenticio de hierro (hemínico y no hemínico) y, de ser necesario, por la medicación con hierro oral, siempre preferible, o endovenoso. El hierro endovenoso está indicado en caso de intolerancia o refractariedad al hierro oral o de anemia severa a fin de lograr una reposición del hierro faltante lo más rápidamente posible.

El tratamiento tiene como objetivo no sólo mejorar los valores e índices eritrocíticos, sino también replecionar correctamente los depósitos, por lo que seguramente deberá continuarse en el post parto.

2) Embarazo y anemia megaloblástica

El 95 % de las anemias megaloblásticas en el embarazo son por deficiencia de folatos. El requerimiento de

folatos se duplica durante el embarazo (75→150 ug/día). Las reservas de folatos pueden estar disminuidas en caso de embarazos seguidos o de hiperémesis gravídica.

El dosaje de folato sérico durante el embarazo puede dar resultado falso positivo de folatopenia. La confirmación diagnóstica, de ser necesaria, pasa por la detección de hiperhomocisteinemia con metabolismo normal del ácido metilmalónico.

El tratamiento consiste en la reposición de folatos, tanto en forma de alimentos (vegetales de hoja, harinas fortificadas) como de medicamentos.

3) Embarazo y anemia aplásica

La mujer con antecedente de anemia aplásica tiene recomendación general de no embarazarse, especialmente si persiste plaquetopenia o un clon HPN.

La anemia aplásica asociada al embarazo corrige espontáneamente en el post parto pero suele reiterarse en embarazos sucesivos.

La sobrevida materna es de un 83% (la hemorragia es la causa más frecuente de muerte) y la fetal de un 75%.

Tratamiento:

- transfusiones de glóbulos rojos para mantener niveles de Hb > 8.0 g/dL.
- transfusiones de plaquetas para mantener nivel > 20.000/mm³
- factores estimulantes de colonias.
- eventualmente ciclosporina.

4) Embarazo e infección por parvovirus

40-50 % de las mujeres en edad fértil son seronegativas para parvovirus B19.

Cuadro clínico en la madre (contagio por vía respiratoria en 1er. trimestre):

- o cutáneo: eritema infeccioso (con artralgias en el 80 %)
- o hematológico (Ac anti Ag P) - freno medular transitorio
- o aplasia eritroide pura en pacientes inmunocomprometidas

Cuadro clínico en el feto (intervalo cuadro clínico materno/fetal: 2-6 semanas):

- o freno medular transitorio (silente). Investigar parvovirus B19 en el neonato (por PCR de genoma viral mejor que por serología)
- o hidropesía fetal transitoria
- o hidropesía fetal con riesgo de aborto (hematopoyesis hepática)

5) Talasemia menor y embarazo

En la mujer portadora de beta-talasemia menor los resultados y complicaciones obstétricos no difieren de la población general.

La caída de los valores eritrocíticos es mayor dado que a la anemia propia de la talasemia se le suma la hemodilución del embarazo, pero la curva hematimétrica a lo largo del embarazo es paralela a la de la mujer no talasémica, con su nadir hacia comienzos del tercer trimestre.

Corresponde indicar ácido fólico 5 mg/día (eventualmente mayor dosis o parenteral) a todo lo largo del embarazo, suplementar levemente con hierro oral si no hay evidencia de sobrecarga, controlar con hemograma cada 1-2 meses y calmar la ansiedad de la paciente (y del médico obstetra).

Indicar transfusión de sangre si Hb < 8 g/dL (según criterio fetal, no materno).

Lo más importante es haber descartado antes del embarazo cualquier hemoglobinopatía paterna que, en caso de co-herencia, pueda deparar cuadros más severos en el futuro hijo.

Los mismos criterios son válidos para las embarazadas con formas leves de alfa-talasemia (silente y portador).

Mujeres embarazadas con talasemias severas (intermedia, mayor o con hemoglobina H) deben ser controladas por hematólogos especializados en el tema. Ver Guía de Diagnóstico y Tratamiento específica.

6) Hemoglobinopatías estructurales y embarazo

Las mujeres con rasgo drepanocítico suelen cursar sus embarazos sin ningún tipo de complicación. Evitar la deshidratación y el reposo excesivo.

Las mujeres con anemia drepanocítica (especialmente genotipos S/S o S/beta-tal) requieren ser controladas por hematólogos especializados en el tema. Ver Guía de Diagnóstico y Tratamiento específica.

Si la mujer es portadora de una hemoglobinopatía de cadenas alfa, el hecho de que su hijo haya recibido o no el gen patológico no modifica la conducta obstétrica. Puede estudiarse la sangre de cordón para evaluar

si heredó o no la condición materna.

7) Esferoцитosis hereditaria y embarazo Ver Guía de Diagnóstico y Tratamiento específica.

8) Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenas y embarazo

Sólo corresponde evitar cualquier tipo de estrés oxidativo (drogas, infecciones, ingesta de habas, etc.) especialmente si el feto es varón.

9) Hemoglobinuria paroxística nocturna y embarazo

Eculizumab se puede continuar o iniciar durante el embarazo. No hay evidencia de bloqueo del complemento en muestras de sangre de cordón al parto. Previene muchas de las complicaciones observadas en mujeres embarazadas con HPN (citopenias, prematurez, trombosis post parto, etc.).

Bibliografía

- Breymann C. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Semin Hematol.* 2015 Oct;52(4):339-47. PMID: 26404445.
- Daru J, Cooper NA, Khan KS. Systematic review of randomized trials of the effect of iron supplementation on iron stores and oxygen carrying capacity in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016 Mar;95(3):270-9. PMID: 26509354.
- Horowitz KM, Ingardia CJ, Borgida AF. Anemia in pregnancy. *Clin Lab Med.* 2013 Jun;33(2):281-91. PMID: 23702118.
- Achebe MM, Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin and folate. *Blood.* 2017 Feb 23;129(8):940-949. PMID: 28034892.
- Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2017 Dec;106(Suppl 6):1567S-1574S. PMID: 29070542.

8. Anemias en periodo neonatal.

El período neonatal abarca los primeros 30 días de vida del niño. Los valores normales durante este periodo dependen de la edad cronológica y de la edad gestacional, y varían de semana a semana, por lo que para definir anemia deben considerarse los valores de referencia indicados en la **Tabla 1** (página 8).

8.1 Clasificación

Las causas de anemia son múltiples y se pueden clasificar, según el mecanismo causal, en tres grandes grupos: hemorragia, hemólisis o defecto de síntesis; además de ellas se debe considerar a la anemia del prematuro, una entidad con características únicas y de etiología multifactorial (**Tabla 46**).

Tabla 46. Causas de anemia en periodo neonatal

- ▶ Anemias secundarias a hemorragia
 - Hemorragia oculta antes de nacer
 - Feto-materna: espontánea, versión externa, amniocentesis traumática, corioangioma, coriocarcinoma
 - Gemelo-gemelar
 - Accidentes obstétricos, malformaciones de placenta o de cordón
 - Ruptura de cordón: parto en avalancha, circular de cordón
 - Hemorragia feto-placentaria: hematoma retroplacentario, cesárea
 - Hematoma de placenta o cordón
 - Ruptura de vaso anómalo
 - Incisión accidental de placenta
 - Placenta previa
 - Desprendimiento normoplacentario
 - Extracción manual de placenta
 - Manipulación intrauterina
 - Hemorragia interna
 - Intracraneana, retroperitoneal, pulmonar, suprarrenal
 - Ruptura hepática o esplénica
 - Perdida sanguínea iatrogénica
 - Extracciones excesivas
- ▶ Anemias hemolíticas
 - Hereditarias
 - Trastornos de membrana
 - Esferocitosis hereditaria
 - Eliptocitosis hereditaria
 - Estomatocitosis hereditaria
 - Deficiencias enzimáticas
 - Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
 - Piruvatocinasa
 - Otras
 - Trastornos de la hemoglobina
 - Alfa y gamma talasemias
 - Hemoglobinopatías estructurales
 - Adquiridas
 - De causa inmunológica
 - Incompatibilidad de grupo (Rh, ABO, etc.)
 - Anemia hemolítica autoinmune materna
 - Inducida por drogas
 - De causa infecciosa
 - Intrauterinas
 - Perinatales
 - Anemias hemolíticas microangiopáticas
 - Coagulación intravascular diseminada
 - Hemangioma gigante

- Estenosis de arteria renal
- Coartación de aorta severa
- Otras causas
 - Picnocirosis infantil
 - Galactosemia
 - Hipotiroidismo
 - Deficiencia de vitamina E
- ▶ Anemias por defecto de síntesis eritrocitaria
 - Insuficiencias medulares hereditarias
 - Síndrome de Diamond-Blackfan
 - Anemia de Fanconi
 - Síndrome de Pearson
 - Otras
 - Infecciones intrauterinas (parvovirus B19 y otras)
 - Drogas maternas
 - Leucemia congénita
 - Síndrome linfoproliferativo transitorio
 - Osteopetrosis
- ▶ Anemia del prematuro

8.2 Metodología de estudio

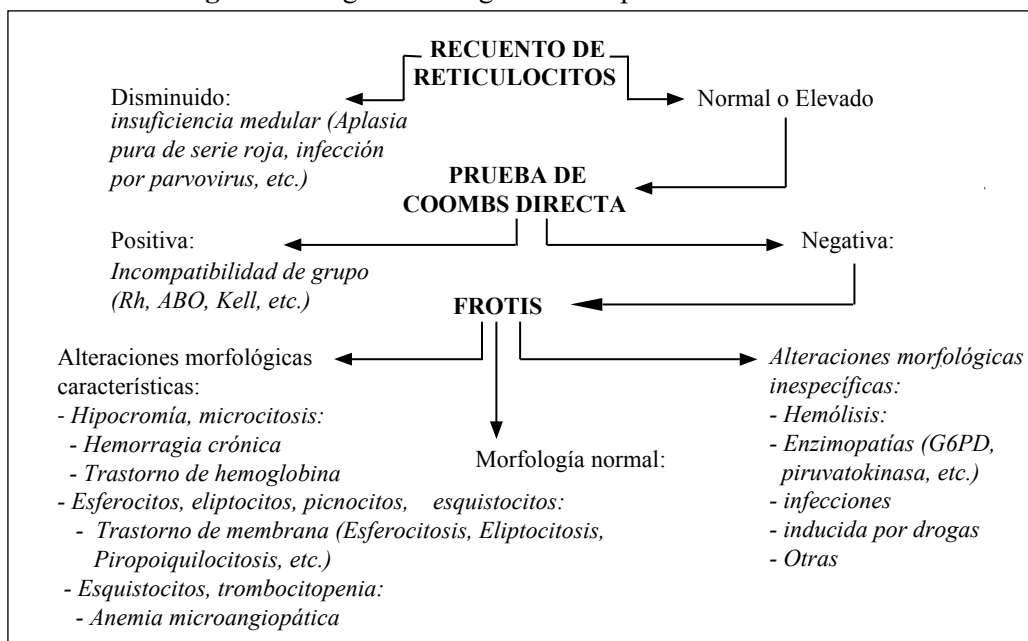
Frente a un recién nacido anémico se debe tratar de desarrollar un plan diagnóstico lo más simple y completo posible, de acuerdo a la siguiente metodología.

- Interrogatorio:
 - Antecedentes maternos: Patologías hematológicas y autoinmunes; exposición prenatal a infecciones, medicamentos, drogas y tóxicos ambientales.
 - Antecedentes familiares: Enfermedades hematológicas, ictericia, litiasis biliar o esplenectomía en ambos padres, hermanos y otros familiares.
 - Antecedentes obstétricos: Tipo y características del parto (especialmente vía, duración y si se trató o no de un parto múltiple); hemorragias vaginales durante el embarazo; placenta previa, desprendimiento normoplacentario, ruptura del cordón y presencia de vasos anteriores.
 - Antecedentes de la enfermedad actual: La anemia puede ser el síntoma principal que presente el niño, o tratarse solo de un hallazgo durante una evaluación por otra causa. La edad de presentación tiene alto valor para la orientación diagnóstica.
- Examen físico: Evaluar fundamentalmente: función cardíaca, signos de hemorragia oculta, malformaciones congénitas, signos de infección intrauterina, y hepato y/o esplenomegalia.
- Examen de la placenta: Detectar signos de infección, hemorragia o malformaciones.
- Estudios de laboratorio: Los estudios básicos son hemograma, recuento reticulocitario, recuento de plaquetas, observación del frotis de sangre periférica (FSP), determinación de grupo sanguíneo del niño y la madre y PCD al niño. En caso de sospecha de anemia hemolítica hereditaria también se debe realizar hemograma, reticulocitos y extendido de sangre periférica a ambos padres. El recuento reticulocitario es el mejor parámetro de orientación: si está elevado indica hemólisis o hemorragia, mientras que la reticulocitopenia indica déficit de producción eritrocitaria por insuficiencia o infiltración medular. La PCD positiva indica isoimmunización Rh, ABO o de otros sistemas antigénicos eritrocitarios; la excepción a esta regla se da en casos de incompatibilidad ABO, ya que en la mayoría de ellos la PCD es negativa. El FSP puede revelar la presencia de alteraciones morfológicas específicas (esferocitos, eliptocitos, esquistocitos, etc.) que orientan hacia determinados diagnósticos. La microcitosis con hipocromía indica deficiencia de hierro o trastorno de la hemoglobina. Si el recuento plaquetario está bajo, se debe pensar en infecciones intrauterinas, coagulación intravascular diseminada o hemangioma gigante.

En líneas generales, una adecuada historia clínica sumada a la realización de las pruebas de laboratorio en la secuencia adecuada, como se muestra en la Figura 24, permiten llegar rápidamente a un diagnóstico

presuntivo, el cual deberá posteriormente ser confirmado mediante la realización de las pruebas específicas.

Figura 24. Algoritmo diagnóstico de pruebas de laboratorio.



8.3 Anemias secundarias a hemorragia

La hemorragia es frecuente en período perinatal, pudiendo ocurrir antes, durante o después del parto. La anemia secundaria a la misma se puede manifestar inmediatamente al nacer o durante los primeros días de vida. Sus causas son múltiples (**Tabla 46**).

8.3.1 Hemorragia oculta antes de nacer

Transfusión feto-materna (TFM): Se produce por el pasaje de eritrocitos fetales a la circulación materna. Puede ocurrir espontáneamente o ser desencadenada por distintos factores (amniocentesis, versión externa, uso de ocitocina, presión fúndica en la segunda etapa del parto, corioangioma placentario o coriocarcinoma). Las manifestaciones clínicas dependen del volumen de la hemorragia y de la velocidad con que se produjo. Si la hemorragia fue prolongada o reiterada durante la gestación, la anemia se va instalando lentamente y permite que el feto permanezca hemodinámicamente compensado. Al nacer, estos niños suelen presentar solo palidez y anemia sin causa evidente, pudiendo presentar niveles de hemoglobina tan bajos como 4-6 g/dL sin sufrir descompensación hemodinámica. Si la hemorragia fue aguda, el neonato está deprimido, hemodinámicamente descompensado y generalmente en shock, con niveles de hemoglobina por debajo de 12 g/dL. La observación del FSP permite generalmente diferenciar entre anemia aguda (normocromía y normocitosis) o crónica (hipocromía y microcitosis). El recuento reticulocitario está elevado en ambos casos, y es frecuente la presencia de abundantes eritroblastos circulantes. El diagnóstico de certeza de TFM se basa en la demostración de la presencia de hematíes fetales en la circulación materna, ya sea mediante la prueba de elución ácida de Kleihauer-Betke o por citometría de flujo. El tratamiento depende del estado clínico del niño, debiendo transfundir con sangre entera (formas agudas) o con GRD (formas subagudas/crónicas) si así lo requiere. Tanto en las hemorragias agudas como en las crónicas se debe indicar hierro a dosis terapéuticas (6 mg/kg/día), comenzando su administración lo antes posible.

Transfusión gemelo-gemelar (TGG): Se presenta en hasta un 33% de embarazos con gemelos monocoriales. Produce importante morbimortalidad tanto en el donante como en el receptor. La transfusión puede ser aguda o crónica. En la forma aguda los gemelos son de peso similar (diferencia <20%), pero con diferencias en la concentración de hemoglobina de más de 5 g/dL. En la forma crónica, el donante se anemiza gradualmente, sufriendo retardo del crecimiento, mientras que el receptor se va poniendo policitémico y macrosómico. Debido a las importantes diferencias en volemia, flujo renal y excreción urinaria, generalmente el donante tiene oligoamnios y el recipiente polihidramnios. Al nacimiento el dador está pálido, hemodinámicamente descompensado o en shock, pudiendo presentar neutropenia,

trombocitopenia e hipoglucemia. La hemoglobina varía entre 4 y 8 g/dL, con recuento reticulocitario elevado y eritroblastos circulantes en el FSP. El receptor está generalmente más grave que el dador, con cardiomiopatía hipertrófica, insuficiencia cardíaca, policitemia, hiperviscosidad, dificultad respiratoria, hipocalcemia e hipoglucemia. Sus niveles de hemoglobina están entre 20 y 30 g/dL, y presenta hiperbilirrubinemia. Cualquiera de los gemelos puede presentar hydrops fetalis, causado por la anemia severa en el caso del dador o por hipervolemia e insuficiencia cardíaca en el receptor. El riesgo de sufrir lesiones neurológicas prenatales es de 20-30% para ambos niños, y la mortalidad global perinatal es de 50-100%.

8.3.2 Accidentes obstétricos y malformaciones de la placenta o del cordón

La anemia secundaria a hemorragias debidas a estas causas se manifiesta por lo general al nacimiento, o inmediatamente después del mismo. Las causas son múltiples (principalmente placenta previa, desprendimiento normoplacentario y hemorragia feto-placentario).

8.3.3 Hemorragia interna

La anemia se manifiesta al nacimiento o durante las primeras 72 horas de vida. Generalmente son producidas por partos traumáticos o dificultosos, pero también por trastornos de coagulación (coagulación intravascular, déficit de vitamina K, trombocitopenia, etc.) o producirse espontáneamente. Las localizaciones más comunes son subaponeurótica (“caput succedaneum”), intracraneal o en diversos órganos (suprarrenales, hígado, bazo, riñón).

8.3.4 Pérdida sanguínea iatrogénica

La sangre extraída para análisis de laboratorio es probablemente la principal causa de anemia neonatal, especialmente en los prematuros de muy bajo peso de nacimiento.

8.4 A138.4.1 Hereditarias

Las anemias hemolíticas hereditarias son tratadas, incluyendo sus particulares comportamientos en periodo neonatal, en los capítulos 4, 5 y 6 de esta Guía.

8.4.2 Adquiridas

De causa inmune

Pueden ser producidas por aloanticuerpos o autoanticuerpos.

Anemias hemolíticas por aloanticuerpos: denominadas en forma general como enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN), son secundarias a incompatibilidad de grupo sanguíneo entre madre y niño. Si bien las más frecuentes son las debidas a incompatibilidad de grupo ABO, las más severas son las secundarias a incompatibilidad Rh. Las causadas por otros antígenos eritrocitarios pueden tener distintos grados de severidad.

○ Enfermedad hemolítica por incompatibilidad Rh (EHRN-Rh): es resultado de la isoimmunización materna secundaria al pasaje transplacentario de sangre fetal a su circulación en madres que no han sido previamente expuestas a hematíes Rh positivos. Los anticuerpos IgG formados atraviesan placenta y se fijan a la membrana de los hematíes fetales, llevando a una hemólisis persistente, anemia y la consiguiente estimulación de la eritropoyesis fetal y el desarrollo de hemopoyesis extramedular. Clínicamente se clasifica de acuerdo a su severidad, basándose fundamentalmente en cuál sería la evolución final de la enfermedad sin tratamiento (**Tabla 47**). Los hallazgos hematológicos habituales son: anemia de severidad variable, reticulocitosis severa (o reticulocitopenia severa si el niño recibió transfusiones intrauterinas) y gran cantidad de eritroblastos en el FSP; puede observarse trombocitopenia en algunos casos. El manejo postnatal consiste en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia y de la anemia severa, mediante el uso adecuado de luminoterapia, transfusión de GRD, exsanguinotransfusión (EST) e inmunoglobulina G intravenosa (IGIV) de acuerdo al cuadro clínico del niño. La recomendación actual para la profilaxis incluye la administración de dos dosis de globulina anti-D a la madre Rh negativa, la primera a las 28 semanas de gestación y la segunda dentro de las 72 horas inmediatamente posteriores al parto. También se debe administrar después de un aborto o de la realización de algún procedimiento invasivo, como amniocentesis o toma de muestra de vellosidades coriónicas. Esta inmunoprofilaxis masiva ha llevado a un gradual ascenso en la frecuencia de EHRN-Rh secundaria a sensibilización por los otros antígenos del sistema Rh (**Tabla 48**).

Tabla 47. Clasificación de la enfermedad hemolítica del recién nacido por Incompatibilidad Rh según su gravedad.

Grado de severidad	Incidencia	Características principales
Leve	45-50%	En cordón, Hb >12 g/dL y Bi <3,5 mg/100 ml. En periodo neonatal, Hb >11 g/dL y Bi <20 mg/100 mL. No requiere tratamiento.
Moderado	25-30%	Anemia moderada. HiperBi severa. Requiere EST y/o Tx con GRD.
Severo	20-25%	<i>Hydrops fetalis</i> . Requiere tratamiento con Tx intrauterinas y/o EST y/o Tx con GRD luego del nacimiento.

Hb: Hemoglobina; Bi: Bilirrubinemia indirecta; EST: Exsanguinotransfusión; Tx: Transfusión; GRD: Glóbulos rojos desplasmatisados

Tabla 48. Características de la enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad secundaria a sensibilización con los otros antígenos del sistema Rh.

ANTÍGENO	FRECUENCIA (por 1.000 embarazos)	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
E	1,1-1,8	Menos del 20% desarrollan EHRN. La mayoría no requiere EST
c	0,7	Más severa, 20-30% desarrollan EHRN
C	0,1-0,2	Menos severa. Requiere EST menos del 10%
e	<0,1	Solo formas leves de EHRN

EHRN: Enfermedad hemolítica del recién nacido; EST: Exsanguinotransfusión

- Enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO (EHRN-ABO): Es una enfermedad menos severa que la causada por inmunización Rh. A diferencia de las otras formas de EHRN, la demostración de la existencia de incompatibilidad entre la madre y el niño no es sinónimo de EHRN. Mientras que las personas de grupo O tienen siempre, al menos parcialmente, anticuerpos anti-A (B) de tipo IgG, las de grupos A o B poseen anti-B y anti-A predominantemente IgM.

Por tal motivo, la EHRN-ABO se observa casi exclusivamente en recién nacidos de madres O. La evidencia de sensibilización de los eritrocitos (PCD positiva o elución de anti A(B) de los hematíes) no significa que el niño padezca EHRN-ABO. Dado que pueden ocurrir grados variables de hemólisis a todos los niveles de sensibilización, el diagnóstico de EHRN-ABO debe ser realizado por exclusión. Habitualmente se manifiesta con hiperbilirrubinemia precoz (primeras 24 horas de vida), que generalmente es moderada y se resuelve con luminoterapia en la mayoría de los casos. La anemia generalmente es leve. Los hallazgos de laboratorio habitualmente observados son: hemoglobina normal o poco disminuida, reticulocitosis leve, mediana a gran cantidad de esferocitos y muy pocos eritroblastos en el FSP, hiperbilirrubinemia leve a moderada, PCD negativa o positiva (solo en 1/3 de casos) y elución de anticuerpos frecuentemente positiva, aun con PCD negativa. El tratamiento con luminoterapia, transfusiones y/o EST sigue los mismos lineamientos que para otros tipos de EHRN.

- Enfermedad hemolítica por incompatibilidad de otros grupos: cualquier otro antígeno eritrocitario tiene la potencialidad de provocar EHRN. Los que más frecuentemente la producen son los de los sistemas Kell, Duffy y Kidd. El antígeno K1 tiene la particularidad de que también se expresa en los progenitores eritropoyéticos, por lo que en la EHRN-Kell la anemia es resultado no sólo de la hemólisis sino también de la inhibición de la eritropoyesis. Entre 5% y 15% de los niños nacidos de madres con anti-K1 presentan EHRN, desarrollando la forma severa aproximadamente la mitad de los casos. Los anticuerpos contra los antígenos de los sistemas Duffy y Kidd son una causa poco frecuente de EHRN, habitualmente leve a moderada. El manejo terapéutico en estos casos sigue las mismas pautas que para EHRN-Rh.

- Anemia tardía de la EHRN: en la EHRN, independientemente de cuál sea el sistema antigénico involucrado, una vez superado el periodo crítico de los primeros días de vida suele desarrollarse gradualmente una anemia hiporregenerativa tardía causada por un doble mecanismo: Las transfusiones intrauterinas (TIUs) actúan en el feto aumentando los niveles de hemoglobina circulante, para evitar el desarrollo de hipoxia e hydrops, e inhibiendo la eritropoyesis y, consecuentemente, el grado de hemólisis. Una vez nacido el niño, y como consecuencia de la severa inhibición de la eritropoyesis inducida por las TIUs, entre 2^a y 6^a semanas de vida se desarrolla una anemia caracterizada por reticulocitopenia y niveles inadecuadamente bajos de eritropoyetina (Epo). En estos casos, la reactivación espontánea de la eritropoyesis ocurre recién entre los 2 y 4 meses de edad. Por otra parte, muchos niños con EHRN que no han recibido TIUs llegan a presentar niveles muy bajos de hemoglobina sin que la médula ósea pueda desarrollar una respuesta eritropoyética adecuada. Para evitar transfundir a estos pacientes, se recomienda tratamiento con Epo recombinante a todo niño mayor de 7 días de vida cuando su valor de hematocrito alcanza valores que requieren transfusión y su recuento reticulocitario es inadecuadamente bajo para el grado de anemia. La dosis óptima a administrar en estos casos es de 200-250 unidades/kg/dosis, tres veces por semana, suplementada por vía oral con hierro (como sulfato ferroso) a 6 mg/kg/día y ácido fólico a 1 mg/día.

Anemias hemolíticas por autoanticuerpos: Son debidas a la transferencia pasiva, durante el embarazo, de autoanticuerpos tipo IgG de la madre al feto. Se ven fundamentalmente en madres con anemia hemolítica autoinmune idiopática o secundaria a enfermedad autoinmune (especialmente lupus eritematoso sistémico) o a drogas administradas a la madre durante el embarazo. Los niños habitualmente presentan una anemia hemolítica moderada, que a veces puede ser severa y requerir tratamiento. Generalmente es autolimitada y se va atenuando con el paso de las semanas, debido a la disminución en el título de los anticuerpos recibidos de la madre. El diagnóstico se confirma por la positividad de la PCD en el recién nacido (en ausencia de incompatibilidad de grupo sanguíneo), y también por la positividad de la prueba en la madre. El tratamiento, en los casos que esté indicado, puede realizarse con EST, transfusión de GRD o IGIV a altas dosis; también se ha utilizado la administración prenatal de corticoides a la madre.

De causa no inmune

Infecciones: la anemia es la manifestación hematológica más frecuente. La mayoría de las veces es de tipo hemolítica, presentando recuento reticulocitario elevado, policromatofilia y cantidad variable de eritroblastos en el extendido de sangre periférica, pero sin alteraciones características en la morfología eritrocitaria. Debe sospecharse en los neonatos en que la ictericia se acompañe de hepatomegalia y/o esplenomegalia y/o trombocitopenia, o en aquellos casos en que los pacientes impresionen como agudamente enfermos. La anemia hemolítica, es la manifestación hematológica más frecuente en sífilis, paludismo, toxoplasmosis y VIH. Las infecciones extrauterinas también pueden producir distintos grados de hemólisis.

Anemias hemolíticas microangiopáticas: se caracterizan por la presencia en sangre periférica de numerosos hematíes fragmentados. Poco frecuentes, generalmente son secundarias a coagulación intravascular diseminada y raramente a síndrome urémico hemolítico atípico, purpura trombocitopénica trombótica hereditaria, hemangioma gigante y anomalías de la circulación placentaria.

Picnocirosis infantil: los picnocirosis en condiciones normales no conforman más del 2% de los eritrocitos de un recién nacido. La picnocirosis infantil es una anemia hemolítica de intensidad variable, con hiperbilirrubinemia y gran cantidad de picnocirosis en el FSP. No es un trastorno hereditario sino una anomalía transitoria de los primeros tres meses de vida. Si bien su etiología y mecanismo etiopatogénico no se conocen, se ha observado que los eritrocitos normales transfundidos a niños con esta enfermedad presentan acortamiento de su sobrevida y experimentan transformación a picnocirosis, lo que sugiere que el factor responsable del cuadro es extrínseco al glóbulo rojo. Para su diagnóstico siempre debe tenerse en cuenta que en periodo neonatal los picnocirosis también pueden estar presentes en casos de eliptocitosis hereditaria, déficit de G6PD o piruvatoquinasa y anemia hemolítica microangiopática. El tratamiento es similar al de otras anemias hemolíticas: luminoterapia y/o EST para la hiperbilirrubinemia, y transfusión de GRD para la anemia severa.

8.5 Anemias por defecto de síntesis eritrocitaria

Son muy poco frecuentes. Se caracterizan por presentar anemia macrocítica sin causa evidente y reticulocitopenia, con disminución o ausencia de precursores eritropoyéticos en médula ósea. El diagnóstico diferencial debe realizarse básicamente entre dos patologías:

Anemia hipoplásica congénita (Blackfan-Diamond): frecuentemente se asocia a malformaciones congénitas características. En los estudios de laboratorio es característico encontrar niveles elevados de adenosina deaminasa eritrocitaria (ADAe) en 80-85% de los casos. En aproximadamente 50% de los casos se pueden detectar las mutaciones específicas. El tratamiento habitual consiste en corticoides y transfusiones de GDR. El único tratamiento curativo es el trasplante de células progenitoras hemopoyéticas.

Infección intrauterina por Parvovirus B19: no se asocia con malformaciones congénitas y la ADAe es normal. El diagnóstico se confirma por PCR positiva en médula ósea ("patrón oro") o por serología viral de madre y niño. Habitualmente remite en forma espontánea, aunque puede evolucionar a largo plazo. Se trata con transfusión de GRD. La IGIV puede ser útil en casos de evolución prolongada.

8.6 Anemia del prematuro (AP)

Se observa en los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso de nacimiento (menos de 1.500 g y/o edad gestacional de 32 semanas o menos). Es causada por múltiples mecanismos, siendo los principales una respuesta inadecuada de la Epo frente a la hipoxia tisular y la excesiva cantidad de sangre extraída para estudios de laboratorio; otros factores también están involucrados, aunque en mucho menor grado (Figura 25). La prevención y el tratamiento de la AP implican fundamentalmente limitar la cantidad de sangre extraída para estudios de laboratorio y el uso de criterios transfusionales estrictos. El uso de Epo recombinante está actualmente muy limitado, pudiendo utilizarse en aquellos casos de mayor severidad que impliquen un requerimiento transfusional muy elevado. Los esquemas terapéuticos más recomendables para utilizar se muestran en la **Tabla 49**.

Figura 25. Mecanismos causantes de la anemia del prematuro. La inhibición de la síntesis de eritropoyetina lleva a disminución de la eritropoyesis y, por lo tanto, a disminución en la concentración de hemoglobina. La combinación de esta producción disminuida de glóbulos rojos con una elevada velocidad de crecimiento corporal da como resultado una dilución de la masa eritrocitaria que contribuye a la anemia. Las extracciones de sangre frecuentes son la otra causa principal que produce anemia del prematuro. El efecto inhibitorio de las transfusiones sobre la síntesis de eritropoyetina agrava aún más la supresión de la eritropoyesis. La destrucción eritrocitaria, ya sea secundaria a envejecimiento o a hemólisis, contribuye al agravamiento de la anemia.

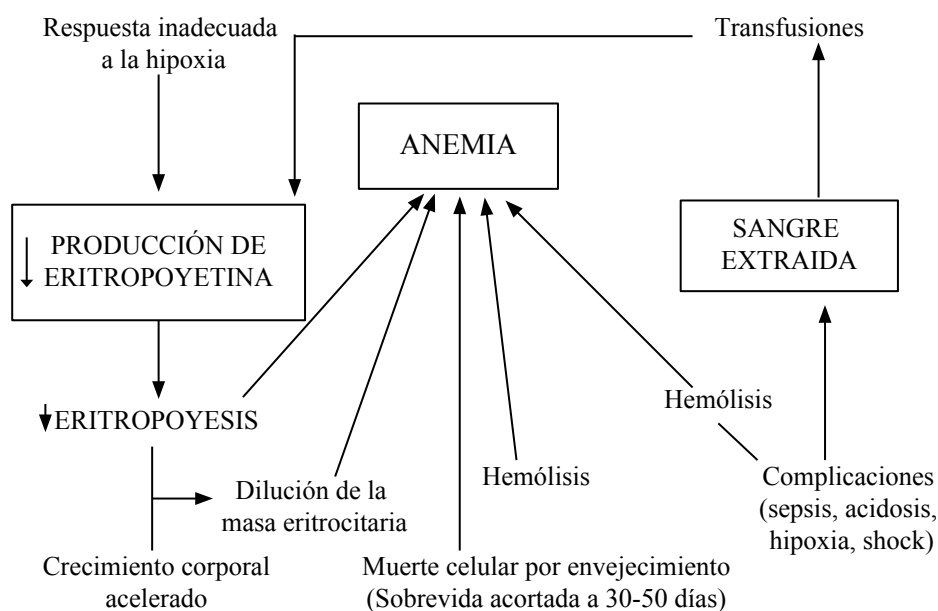


Tabla 49. Esquemas de tratamiento con eritropoyetina recombinante.

- Con inicio de tratamiento en las primeras dos semanas de vida:
 - P 250 U/kg/dosis, 5 veces a la semana
 - P 200 U/kg/dosis, 7 veces a la semana
- Con inicio de tratamiento después de las dos semanas de vida:
 - P 250 U/kg/dosis, 3 veces por semana
 - P 100 U/kg/dosis, 5 veces por semana
- Suplementos nutricionales: Deben administrarse durante toda la duración del tratamiento.
 - P Hierro: 6 mg/kg/día, vía oral
 - P Ácido fólico: 0,2 a 2 mg/día, vía oral

Bibliografía

- Oski FA, Naiman JL. Problemas Hematológicos en el Recién Nacido. Buenos Aires, Panamericana, 1982, p.15.
- Ohls RK. Evaluation and treatment of anemia in the neonate. En: Christensen RD (ed.): Hematologic Problems of the Neonate. Philadelphia, WB Saunders, 2000, p.137.
- Koenig JM. Evaluation and treatment of erythroblastosis fetalis in the neonate. En: Christensen RD (ed.): Hematologic Problems of the Neonate. Philadelphia, WB Saunders, 2000, p.185.
- Donato H. Erythropoietin: an update on the therapeutic use in newborn infants and children. Expert Opin Pharmacother. 2005; 6:723.
- de Alarcon PA, Johnson C, Werner EJ. Erythropoiesis, red cells, and the approach to anemia. En: de Alarcon P, Werner E (eds): Neonatal Hematology. Cambridge, Cambridge University Press, 2005, p.40.
- Donato H. Anemia del prematuro. En: Donato H, Rapetti MC (eds). Hematología Neonatal. Buenos Aires, Fundasap, 2007, p.157.
- Brugnara C, Platt OS. The neonatal erythrocyte and its disorders. En: Nathanand Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Thomas Look A, Fisher DE, Lux SE (eds). Philadelphia, Saunders Elseviere, 2009, p.21.
- Donato H, Bacciedoni V, García C, Schwartzman G, Vain N. .Tratamiento de la anemia hiporregenerativa tardía de la enfermedad hemolítica del recién nacido con eritropoyetina recombinante. Arch Argent Pediatr. 2009; 107:119.
- Zuppa AA, Alighieri G, Fracchiolla A y col. Comparison between two treatment protocols with recombinant human erythropoietin (rHuEpo) in the treatment of late anemia in neonates with Rh-isoimmunization. Pediatr Med Chir. 2012; 34:186.
- Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 9:CD004868.
- Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 3:CD004865.
- Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 10:CD004863.
- Donato H, Martorelli D, Crisp R, Rapetti MC. Anemias en periodo neonatal. En: Donato H, Rapetti MC, Crisp RL(eds). Anemias en Pediatría. Buenos Aires, Journal. 2014, p.199.
- Colombatti R, Sainati L, Trevisanuto D. Anemia and transfusion in the neonate. Semin Fetal Neonat Med. 2016; 21:2.
- Fassano RM. Hemolytic disease of the fetus and newborn in the molecular era. Semin Fetal Neonat Med. 2016; 21:28.

9. Anemia en la edad avanzada

Las personas mayores suelen tener anemia, cuya prevalencia se incrementa con la edad. La anemia afecta las aptitudes psicofísicas y aumenta la morbimortalidad.

En personas de ambos sexos con edad > 65 años, que habitan a nivel del mar, el límite inferior normal de hemoglobina (Hb) debe ser 12 g/dL.

Se ha observado que, en personas de la comunidad la prevalencia de anemia en ambos sexos es 8% entre 65-74 años, 13% entre 75-84 años, y 23% en sujetos de 85 y más años. En pacientes mayores internados en asilos y hospitales la prevalencia es 24,0-59,6%.

La etiología de la anemia suele ser multifactorial, y la asociación con comorbilidades es común. Las causas más frecuentes son: inflamación, ferropenia, deficiencia de vitamina B12 y/o folato, insuficiencia renal crónica, síndromes mielodisplásicos, endocrinopatías, y combinaciones de las mismas.

En un tercio de casos aproximadamente (17-45%) no es posible establecer la causa de la anemia (“*unexplained anemia*”) y ésta no responde a los hematínicos conocidos.

La **anemia inexplicada** es moderada, normocítica e hipoproliferativa, y se observa principalmente en los pacientes de mayor edad. Se produciría por acortamiento de la sobrevida eritrocitaria e inadecuada respuesta eritropoyética.

Los pacientes añosos con mutaciones somáticas adquiridas presentan anemia inexplicada con mayor frecuencia, tienen un rango de distribución eritrocitaria anormal (RDW > 14,5) y mayor riesgo de mortalidad.

El diagnóstico de anemia inexplicada debe hacerse por exclusión de las causas de anemia conocidas:

- **Anemia ferropénica** se observa en el 20% de los casos, aproximadamente. Es microcítica hipocrómica, pero puede estar enmascarada por la coexistencia de inflamación, alcoholismo, deficiencia de vitamina B12 y/o folato. Suele deberse a afecciones gastrointestinales con pérdida de sangre y/o mala absorción. En los pacientes añosos la concentración de ferritina sérica < 45 ng/ml orienta hacia anemia ferropénica. El índice RSTf / log ferritina > 2 es indicativo de ferropenia.

- **Anemia de la inflamación** se observa en procesos agudos y crónicos, en el 20% de los casos aproximadamente. Suele ser normocítica, pero puede confundirse con anemia ferropénica. Ambas patologías pueden presentarse asociadas.

El RSTf es normal en la anemia de la inflamación. El cociente RSTf / log ferritina > 2 es indicativo de ferropenia asociada al proceso inflamatorio.

La medición de eritrocitos hipocrómicos, CHr, IL-6, hepcidina y vitamina D3 en esta patología puede ser útil para el diagnóstico y el tratamiento.

- **Anemia de la insuficiencia renal crónica (IRC)** se ha encontrado en el 8,2% de casos como única causa, y en el 4,3% asociada con anemia de la inflamación.

La producción inapropiada de Epo es la causa principal, y se hace manifiesta cuando la depuración de creatinina disminuye a valores entre 40 y 60 ml/min.

En ocasiones se asocian deficiencias nutricionales (hierro, folato, vitamina B12). La ferritina sérica < 45 ng/ml es indicativa de deficiencia de hierro en estos pacientes.

La deficiencia funcional de hierro puede observarse en pacientes con IRC tratados con Epo. En estos casos la ferritina sérica puede llegar hasta 120 ng/ml. El porcentaje de eritrocitos hipocrómicos (%HRC > 6%) y el CHr (< 29pg) permiten indicar tratamiento con hierro intravenoso.

- **Anemia megaloblástica**, por deficiencia de vitamina B12 y/o folato, se ha encontrado en alrededor del 15% de los pacientes.

La concentración sérica de vitamina B12 < 200 pg/ml es signo de deficiencia.

El consumo de antagonistas de los receptores H2 y/o de inhibidores de la bomba de protones se asocia con concentraciones bajas de vitamina B12 en suero. Si se prolonga durante dos años o más, se desarrolla deficiencia clínica de esta vitamina.

La concentración de folato en suero < 2,6 ng/ml, y/o en eritrocitos < 102,6 ng/ml, se usa para diagnosticar la deficiencia en pacientes añosos.

- **Anemia asociada a endocrinopatías** se observó en menos del 5% de casos.

En el hipotiroidismo puede verse anemia macrocítica por deficiencia de T3. Tanto en hiper como en hipotiroidismo puede asociarse deficiencia de factores de maduración (vitamina B12 y/o folato).

El hipogonadismo estaría relacionado con anemia en la edad avanzada. La testosterona y los estrógenos

nos disminuyen la hepcidina circulante y favorecen la utilización del hierro. Se investiga testosterona plasmática y testosterona biodisponible en varones, y en mujeres testosterona, prolactina y estradiol.

- **Afecciones neoplásicas de carácter sistémico** pueden presentarse en la edad avanzada. Los síndromes mielodisplásicos son causa de anemia en < 5% de casos. La presencia de mono, bi o tricitemia periférica con alteraciones madurativas requiere el estudio de médula ósea (PABMO), con inmunofenotipo, citogenético y FISH según corresponda. La anemia suele ser macrocítica, sin neutrófilos hiperlobulados en sangre periférica ni aumento importante de LDH o de bilirrubina indirecta.
- **Anemia de causa genética** raramente se diagnostica en pacientes mayores. Muy ocasionalmente se encuentra talasemia heterocigota u otras hemoglobinopatías que no fueron pesquisadas con anterioridad.

Medicamentos que pueden contribuir al desarrollo de anemia. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) como el lisinopril, los bloqueantes del receptor de ECA como el losartán, quimioterápicos antibacterianos como trimetoprima-sulfametoxazol, antagonistas H2 e inhibidores de la bomba de protones, anticonvulsivantes, antifólicos y otros agentes antineoplásicos, etc.

Tratamiento adecuado de la anemia. Mejora la calidad de vida, y puede prolongar la supervivencia de pacientes con comorbilidades.

- En la anemia nutricional lo indicado es administrar el factor en deficiencia y tratar su causa.
- En la anemia de la inflamación se debe procurar corregir el proceso causante. Si coexistiese ferropenia se administra hierro de preferencia por vía oral. La eritropoyetina permite aumentar la hemoglobina, sin superar 12 g/dl ya que aumenta el riesgo de eventos trombóticos.
- Si fuese necesario recurrir a la transfusión de glóbulos rojos desplasmatizados o de sangre entera se debe hacer un control cuidadoso del estado hemodinámico del paciente.
- La anemia de la insuficiencia renal y la anemia del cáncer tienen aspectos en común con la anemia de la inflamación, pero presentan características propias que deben ser tenidas en cuenta. El tratamiento de la enfermedad de base, la eritropoyetina y el hierro son los pilares de la terapéutica por el momento, con el apoyo ocasional de transfusiones.

Bibliografía

- Cappellini MD and Motta I. Anemia in Clinical Practice – Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? *Semin Hematol.* 2015;52:261-269.
- Andres E, Serraj K, Frederici L et al. Anemia in elderly patients: new insight into an old disorder. *Geriatr Gerontol Int.* 2013;13:519-52.
- Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood.* 2004;104:2263-2268.
- Makipour S, Kanapuru B, Ershler WB. Unexplained anemia in the elderly. *Semin Hematol.* 2008;45:250-254.
- Artz AS. Anemia in Elderly Persons. Nov 26, 2015. [emedicine.medscape.com /article/1339998](http://emedicine.medscape.com/article/1339998)
- Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J et al. Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. *N Engl J Med.* 2014;371:2488-2498.
- Bross MH, Soch K, Smith-Knuppel T. Anemia in Older Persons. *Am Fam Phys.* 2010;82:481-487.
- Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015; 2015:8-13.
- Rimon E, Levy S, Sapir A et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Intern Med.* 2002;162:445-449.
- Weiss G. Anemia of Chronic Disorders: New Diagnostic Tools and New Treatment Strategies. *Semin Hematol.* 2015;52:313-320.
- Fraenkel, PG. Understanding anemia of chronic disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015; 2015:14-18.
- Musso AM. Eritrocitos y eritrocitopatías. *Hematología.* 2014;18:151-155.
- Jameson R, Schneider JL, Zhao W et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use

- and vitamin B12 deficiency. JAMA. 2013;310:2435-2442.
- Ferrucci L, Maggio M, Bandinelli S et al. Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women. Arch Intern Med. 2006;166:1380-1388.
 - Bachman E, Feng R, Travison T et al. Testosterone suppresses hepcidin in men: a potential mechanism for testosterone-induced erythrocytosis. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4743-4747.

10. Hemocromatosis hereditaria

Sobrecarga de hierro. Clasificación

- primaria (mutaciones en genes vinculados con la regulación del metabolismo del hierro)
 - hemocromatosis hereditaria
 - del adulto: asociada generalmente a factores de riesgo:
 - HFE recesiva
 - TFR2 recesiva
 - SLC40A1 dominante (mutaciones con ganancia de función) Hepsidina á
 - juvenil:
 - HJV recesiva
 - HAMP recesiva
 - enfermedad por ferroportina - SLC40A1 dominante (mutaciones con pérdida de función)
 - aceruloplasminemia - CP recesiva
 - atransferrinemia - TF recesiva
 - secundaria
 - hipohepcidinémica
 - hepatopatía crónica
 - anemias con eritropoyesis inefectiva
 - hemocromatosis neonatal
 - normohiperhepcidinémicas - DIOS (*dysmetabolic iron overload syndrome*)
 - metabolopatías, inflamación, cáncer, etc.

Hemocromatosis hereditaria

Definición: síndrome clínico hereditario causado por los efectos tóxicos del hierro en órganos parenquimatosos por falla en la prevención del ingreso no deseado de hierro en la sangre en ausencia de requerimientos eritropoyéticos aumentados.

Síndrome hemocromatósico. Características

- % saturación de la transferrina \pm 100 % con aumento ulterior de la ferritinemia.
- sobrecarga de hierro parenquimatosa con enterocitos y macrófagos (bazo) vacíos de hierro.
- actividad aumentada de ferroportina por hipohepcidinemia o por mutaciones en SLC40A1 con ganancia de función.

Hemocromatosis por mutaciones HFE. Estadificación.

Estadio 0: predisposición genética (no corresponde rotular a este paciente como portador de hemocromatosis).

Estadio 1: alteración bioquímica (aumento del porcentaje de saturación de la transferrina y luego de la ferritina).

Estadio 2: morbilidad clínica.

Hemocromatosis por mutaciones HFE. Factores de riesgo (predisponentes)

- sexo masculino - no menstruaciones, embarazo, lactancia.
- testosterona inhibe transcripción de HAMP.
- alcohol.
- metabolopatías: hígado graso, índice de masa corporal (BMI) elevado, polimorfismos en genes relacionados con estrés oxidativo.
- doble heterocigocidad para mutaciones en HFE y en otro gen hemocromatósico.
- mutaciones predisponentes en genes hemocromatósicos (Tf SNP rs3811647 único significativo) o no hemocromatósicos.

Cuadro clínico

Precoz: astenia, artralgias. Tardío (raro de encontrar en la actualidad): hepatopatía, diabetes, hiperpigmentación.

Sospecha: perfil de hierro (ferremia, capacidad de transporte - o transferrinemia x 1.27-, porcentaje de saturación, ferritinemia). Sospechar hemocromatosis hereditaria en todo individuo con porcentaje de saturación mayor de 45 %.

- Si

- % de saturación +/- 100 % e hiperferritinemia. Pensar en síndrome hemocromatósico (hereditario, hepático, por eritropoyesis inefectiva).
- % de saturación +/- 100 % con normoferritinemia. Pensar en síndrome hemocromatósico temprano.
- % de saturación normal o poco elevado e hiperferritinemia. Pensar en:
 - enfermedad por ferroportina.
 - hiperferritinemia aislada (no es una sobrecarga de hierro).

Confirmación:

- Estudio genético de mutaciones del gen HFE. Habitualmente se estudian las mutaciones HFE C282Y y H63D.
- El componente genético es necesario pero no suficiente para determinar cuadro hemocromatósico bioquímico o clínico.
- Sólo HFE C282Y homocigota y C282Y y H63D en condición doble heterocigota son responsables mayores de la sobrecarga de hierro (requieren pocos factores predisponentes para determinar cuadro bioquímico o clínico). HFE H63D homocigota puede a veces serlo.
- HFE C282Y o H63D en condición heterocigota seguramente no son responsables por sí solos de la sobrecarga de hierro y hay que investigar factores predisponentes

Exámenes complementarios:

- Función hepática, estado metabólico
- Punción biopsia hepática:
 - indicada si ferritinemia mayor 1000 ug/L y hepatograma alterado (transaminasas).
 - permite evaluar histología hepática (grado de fibrosis) y medir LIC (liver iron concentration).
 - secundariamente permite evaluar distribución de hierro (depositado en hepatocitos, no en células de Kupffer).
- Resonancia nuclear magnética:
 - la acumulación de hierro a nivel hepático y no esplénico es típico del síndrome hemocromatósico.
 - si hay acumulación de hierro también a nivel esplénico pensar en:
 - sobrecarga secundaria.
 - enfermedad por ferroportina.
 - permite medir LIC (*liver iron concentration*) en forma incruenta.

Manejo

- Corregir factores predisponentes:
 - ingesta escasa de hierro hemínico (carnes) y ácido ascórbico. ¿Inhibidores de la bomba de protones?
 - prohibir alcohol. Indicar té cargado en almuerzo y cena
 - control HCV
- Sangrías terapéuticas:
 - iniciar sangrías con diagnóstico confirmado y porcentaje de saturación de transferrina cercano a 100 %.
 - 5-7 mL/Kg peso (nunca > 550 mL) por vez, 0.5-2 veces por semana. Reponer líquidos por vía oral o parenteral.
 - medir Hb antes de cada sangría (no permitir que baje de 11-12 g/dL) y ferritinemia cada 4 sangrías.
 - ferritinemia diana: 50-100 ug/L. Controlar % saturación de la transferrina si ferritinemia < 500 Ug/L.
 - continuar con sangrías de mantenimiento.
- Quelación oral o parenteral si imposibilidad/intolerancia sangrías o hemocromatosis juvenil (requiere quelación + sangrías urgentes).

Bibliografía

- Ong SY, Nicoll AJ, Delatycki MB. How should hyperferritinaemia be investigated and managed? *Eur J Intern Med.* 2016 Sep;33:21-7. PMID: 27346296.
- Rombout-Sestrienkova E, van Kraaij MG, Koek GH. How we manage patients with hereditary haemochromatosis. *Br J Haematol.* 2016 Dec;175(5):759-770. PMID: 27723100.
- Pietrangelo A. Iron and the liver. *Liver Int.* 2016 Jan;36 Suppl 1:116-23. PMID: 26725908.
- Isidori A, Borin L, Elli E, Latagliata R, Martino B, Palumbo G, Pilo F, Loscocco F, Visani G, Cianciulli P. Iron toxicity - Its effect on the bone marrow. *Blood Rev.* 2018 Nov;32(6):473-479. PMID: 29699840.
- Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, Tsochatzis E, Thomas DW; British Society for Haematology. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol.* 2018 May;181(3):331-340. PMID: 29672840.
- 6. Brissot P, Troadec MB, Loréal O, Brissot E. Pathophysiology and classification of iron overload diseases; update 2018. *Transfus Clin Biol.* 2019 Feb;26(1):80-88. PMID: 30173950.
- 7. Palmer WC, Vishnu P, Sanchez W, Aqel B, Riegert-Johnson D, Seaman LAK, Bowman AW, Rivera CE. Diagnosis and Management of Genetic Iron Overload Disorders. *J Gen Intern Med.* 2018 Dec;33(12):2230-2236. PMID: 30225768.

11. Eritrocitosis no clonales

Eritrocitosis clonales. Guía

Terminología

Eritrocitosis (muchos eritrocitos) es equivalente a leucocitosis (muchos leucocitos) y trombocitosis (muchas plaquetas). Es sinónimo de poliglobulia (muchos glóbulos rojos). Policitemia (muchas células), en cambio, se refiere a incrementos en las tres series, por ejemplo, policitemia vera.

Pese a significar “muchos eritrocitos”, la eritrocitosis se define como incremento de los valores eritrocíticos absolutos (masa globular total) o, en su defecto, relativos (hematocrito preferible a hemoglobina, ya que refleja más directamente el concepto de hiperviscosidad de la sangre).

Eritrocitosis no clonal incluye todas las eritrocitosis no debidas a patología mieloproliferativa. Sus causas pueden ser múltiples, por lo que el desafío diagnóstico es grande: sólo cuando se han agotado las posibilidades diagnósticas disponibles corresponde rotular a una eritrocitosis de “idiopática”, un diagnóstico de exclusión.

Valores de referencia del volumen globular total determinado por métodos radioisotópicos (varones/mujeres):
 29/26 ± 3 ml/Kg (12%) con límite superior en 32/29 ml/Kg.

29/26 + 7 ml/Kg (25%) con límite superior en 36/33 ml/Kg.

- Eritrocitosis relativa (falsa): volumen globular total ≤32/29 ml/Kg (<12%)
- Eritrocitosis aparente (probable): volumen globular total >32/29 ml/Kg y ≤ 36/33 ml/Kg (> 12% y < 25%)
- Eritrocitosis absoluta (segura): volumen globular total >36/33 ml/Kg (>25%).

La “eritrocitosis” falsa se debe exclusivamente a hemoconcentración, ya sea por:

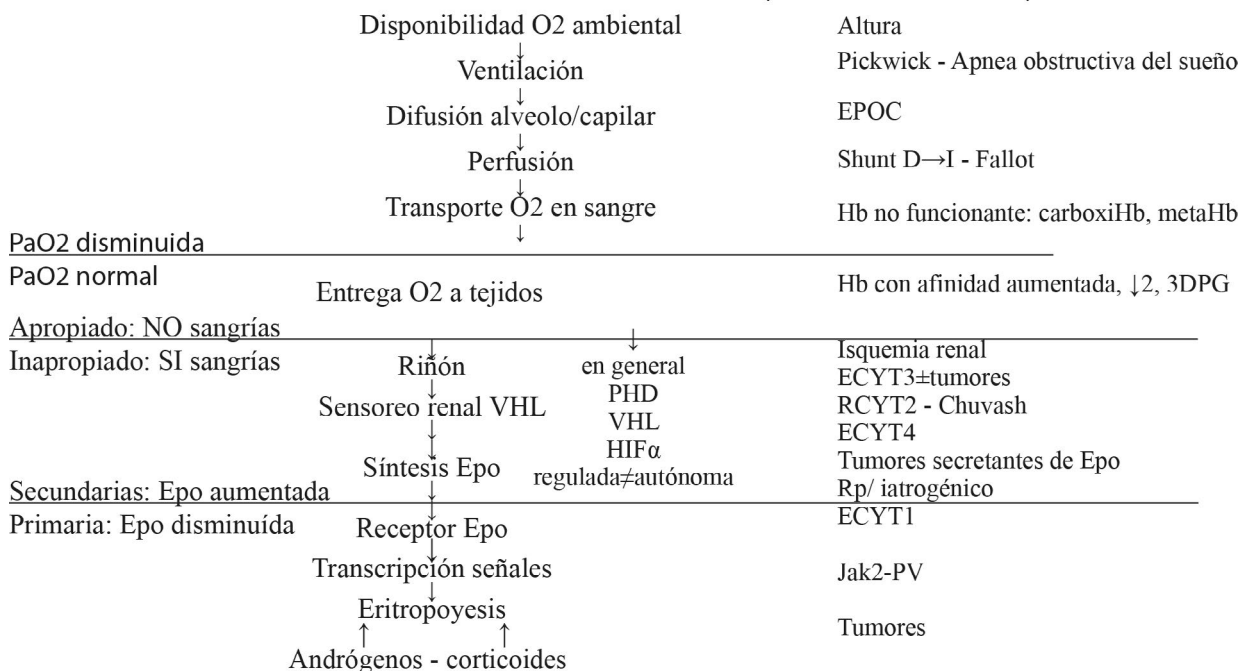
- a) disminución del volumen plasmático (hemoconcentración por deshidratación, diarrea, diabetes, quemaduras, diabetes, diuréticos, postoperatorios, etc.)
- b) combinación de un volumen globular total próximo al límite superior normal con un volumen plasmático total próximo al límite inferior normal (síndrome de Gaisböck).

Valores de referencia del hematocrito (varones/mujeres)

47/42 ± 6% con límite superior 53/48%, recordando que:

- el valor medio del rango de referencia (en promedio 45%) es el óptimo para lograr la máxima entrega de oxígeno a los tejidos en condiciones normales.
- un hematocrito de hasta 60% puede ser debido exclusivamente a hemoconcentración. Por encima de ese valor seguro que hay eritrocitosis (= aumento del volumen globular total).

Gráfico 1. Clasificación de las eritrocitosis absolutas (≠ hemoconcentración)



En la columna central del gráfico se resumen los mecanismos reguladores de la eritropoyesis (eritropoyetina arriba, andrógenos y corticoides abajo) y en la columna de la derecha las patologías correspondientes responsables de eritrocitosis absolutas.

Tres líneas horizontales dividen el gráfico en diferentes sectores.

La línea superior separa las eritrocitosis que cursan con hipoxemia (presión arterial de oxígeno disminuida) de las que cursan con normoxemia (presión arterial de oxígeno normal). Recordar que valores de saturación de oxígeno por pulsioximetría de 90 a 95% equivalen a presiones arteriales de oxígeno de 60 a 80 mmHg.

La línea del medio separa aproximadamente las eritrocitosis “apropiadas” (en las que, en principio, no corresponde indicar sangrías) de la “no apropiadas” (en las que, en principio, sí corresponde indicar sangrías). El concepto de eritrocitosis “apropiada” es equivalente al de “seudoanemia” (hipotiroidismo, hemoglobopatías con afinidad disminuida por el oxígeno), en las que el aporte de oxígeno a los tejidos es normal. Las eritrocitosis “apropiadas” son “compensadoras” para asegurar un aporte adecuado de oxígeno a los tejidos. Los defectos de entrega de oxígeno a los tejidos en ausencia de hipoxemia son las únicas patologías que se encuadran entre ambas líneas (afinidad alterada de la hemoglobina por el oxígeno).

La línea inferior separa las patologías en las que el defecto radica antes del precursor eritroide de aquéllas en las que hay un defecto en el propio precursor eritroide. En general las primeras cursan con una concentración sérica de eritropoyetina normal o aumentada, las segundas con una concentración sérica de eritropoyetina disminuida. También está disminuida la concentración sérica de eritropoyetina en las eritrocitosis secundarias a excesos de andrógenos o corticoides.

Plan de estudios

Frecuentemente el primer paso es descartar una patología clonal (policitemia vera, con compromiso trilineal y mutación JAK2V617F presente en 96% de los casos y en exones 12, 13 o 14 en un 3%) y, una vez descartada ésta, ponerse a investigar la causa de la eritrocitosis no clonal.

Tener en cuenta que las causas adquiridas son mucho más frecuentes que las hereditarias (que se sospechan por exclusión de todas las demás causas de eritrocitosis) y que las secundarias son mucho más frecuentes que las primarias.

- Interrogatorio: antecedentes personales y familiares de eritrocitosis y de causas de eritrocitosis. Tener en cuenta que la presencia de antecedentes familiares puede estar indicando tanto un componente genético como un componente ambiental compartido (altura, tabaquismo, etc.)
- investigación de JAK2 V617F o mutaciones en el exón 12, especialmente si el compromiso es de las tres series
- examen cardiológico y pulmonar por especialistas
- estudio funcional respiratorio para descartar enfermedad pulmonar hipóxica: enfermedad pulmonar obstructiva crónica y apnea obstructiva del sueño
- ecografía abdominal y ecodoppler de arterias renales
- gases en sangre y dosaje de carboxihemoglobina y de metahemoglobina
- medición de la pO₂₅₀ en sangre venosa y arterial (presión de oxígeno a la cual la hemoglobina está saturada al 50%)
- Dosaje de eritropoyetina sérica (eventualmente pre y post sangrías)
- Estudios de ADN (NGS) para descartar defectos genéticos del sensor renal (si todas las demás causas han sido fehacientemente descartadas)

Comentarios sobre algunas patologías en particular

Adaptación de los altureños a la disminución del oxígeno ambiental

La hiperventilación consecuente a la hipoxemia por menor disponibilidad de oxígeno ambiental en las alturas determina una alcalosis respiratoria con la consecuente desviación de la curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda (mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno) y menor entrega de oxígeno a los tejidos. El mecanismo de adaptación predominante es diferente en altureños andinos (aumento en la producción de eritropoyetina con poliglobulia compensadora) y tibetanos (aumento de la concentración de óxido nítrico con vasodilatación). El mecanismo de adaptación es más efectivo en los tibetanos que en los andinos (mayor frecuencia de hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular izquierda y enfermedad de

Monge, con menor sobrevida).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La eritrocitosis extrema conlleva un mayor riesgo de *cor pulmonale*. Corresponde indicar oxigenoterapia crónica si hipoxemia < 73 mmHg (o < 80 mmHg si hipoventilación nocturna)

Apnea obstructiva del sueño

Representa episodios repetidos de obstrucción parcial/completa del flujo aéreo durante el sueño. Los pacientes presentan pausas en la respiración durante el sueño, ronquidos fuertes, sensación de sueño no reparador e hipersomnia diurna consecuente. No confundir con la apnea del sueño en pacientes con policitemia vera, atribuible a una falla en la irrigación de los centros respiratorios por la hiperviscosidad y que desaparece con sangrías. Corresponde indicar oxigenoterapia con presión positiva continua (CPAP).

Eritrocitosis del fumador

En los tabaquistas severos distintos mecanismos contribuyen a la eritrocitosis: 1) hipoxemia por la deficiente ventilación y difusión por EPOC, 2) porcentaje elevado de carboxihemoglobina (no funcional, con una afinidad por el oxígeno 200 veces mayor que la hemoglobina), 3) desviación de la curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda (aumento de la afinidad por el oxígeno) y 4) reducción del volumen plasmático.

Patología cardiopulmonar

Es imprescindible la interconsulta con los servicios de Cardiología y Neumonología para evaluar y manejar patologías específicas de la especialidad.

Eritrocitosis por isquemia renal local

Dado que la hipoxia por estenosis o compresión por poliquistosis, hidronefrosis, etc. de la arteria renal o de alguna de sus ramas es un defecto estrictamente local, la corrección de la eritrocitosis depende de la resolución de la causa etiológica.

Eritrocitosis post trasplante renal

Se define por hematocrito > 51% por más de un mes. Aparece al cabo de 8-12 meses en el 10-15% de pacientes sometidos a alotrasplantes renales, pero también en 1% de trasplantes de progenitores eritroides. Es más frecuente en pacientes varones, que no han recibido eritropoyetina previamente, tabaquistas, diabéticos, con ferritinemia baja, con estenosis de la arteria renal, que conservan el riñón nativo y que no han rechazado el riñón trasplantado. En su patogenia está involucrado el factor de crecimiento símil insulina-1, con aumento de la sensibilidad a la angiotensina II por mayor expresión de su receptor (ATR1), por lo que responde a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril) y a antagonistas del ATR1 (losartán), que normalizan los valores en unos 3 meses. Como actualmente estas drogas se usan de rutina en forma precoz para tratar la HTA en estos pacientes, la incidencia de eritrocitosis post trasplante renal está en disminución. Las sangrías, con hematocrito diana en 50%, sólo están indicadas en pacientes sintomáticos.

Eritrocitosis hereditarias

Son las formas menos frecuentes de eritrocitosis, debiendo pensar en ellas sólo después de haber descartado fehacientemente todas las demás causas. Comprenden 4 grupos:

- Eritrocitosis con aumento de la metahemoglobina:	- deficiencia de NADH metaHb reductasa	Herencia autosómica:
	- deficiencia de citocromo b5	recesiva
	- hemoglobinopatías M	recesiva
- Eritrocitosis con disminución de la pO ₂ 50:	- hemoglobinopatías con afinidad aumentada por el oxígeno	dominante
	- deficiencia de 2,3-difosfoglicerato mutasa	recesiva
- Eritrocitosis por defecto en la regulación de la Epo	- mutaciones en <i>PHD2</i> (no <i>PHD1</i> ni <i>PHD3</i>)	ECYT3 dominante
	- mutaciones en <i>VLH</i>	ECYT2 recesiva
	- mutaciones en <i>HIF2α</i> (no en <i>HIF1α</i>)	ECYT4 dominante
- Eritrocitosis primaria	- mutaciones por <i>EPOR</i>	ECYT1 dominante

Eritrocitosis por hemoglobinopatías y enzimopatías hereditarias

Pueden presentarse con:

a) metahemoglobinemia (hemoglobina no funcional con el hierro oxidado en estado férrico, por lo que la eritrocitosis es compensadora):

- por enzimopatía: mutaciones en el gen de la NADH metahemoglobinorreductasa (herencia autosómica recesiva)
- por hemoglobinopatías M: mutaciones en la histidina proximal o distal (o en algún aminoácido vecino) que no permiten mantener el hierro en estado ferroso (herencia autosómica dominante).

b) disminución de la pO₂50 (presión parcial de oxígeno a la cual la hemoglobina está saturada en un 50%:

rango normal: 26-27 mm Hg)

- por hemoglobinopatías con afinidad aumentada por el oxígeno (herencia autosómica dominante).
- por enzimopatía: mutaciones en el gen de la 1,3-difosfogliceratomutasa (herencia autosómica recesiva).

Eritrocitosis de Chuvash

De herencia autosómica recesiva por mutaciones homocigotas (R200W) en el gen VHL

Frecuencia génica 0.032 en la república rusa de Chuvash pero también alta en la isla italiana de Ischia.

La estabilización patológica del factor inducible por hipoxia (HIF) determina la activación de una serie de genes que intervienen en la prevención de la hipoxia, sólo uno de los cuales es la eritropoyetina. Por ende, el cuadro clínico es complejo e incluye, además de la eritrocitosis, hipertensión pulmonar, frecuentes eventos trombóticos (incluso ACV), presencia de hemangiomas, hipoglucemia, etc.

Corresponde corregir los factores de riesgo cardiovascular. Las sangrías son mal toleradas y, de hecho, no están indicadas. Los inhibidores de HIF pueden llegar a ser una alternativa terapéutica válida.

En los pacientes con eritrocitosis de Chuvash la proteína VHRL200W se une con mayor avidéz a la proteína SOCS1 (*suppressor of cytokine signaling 1*, regulador cooperativo de JAK2), con la consiguiente disminución en la degradación de JAK2, por lo que los inhibidores de JAK2 (ruxolitinib) serían de utilidad en estos pacientes.

Eritrocitosis y tumores

Algunas eritrocitosis hereditarias presentan una asociación llamativa con tumores. Mutaciones con ganancia de función en el gen que codifica para HIF2 α se acompañan de tumores neuroendócrinos, mientras que mutaciones con pérdida de función de VHL presentan alta incidencia de paragangliomas. Los inhibidores de HIF2 α pueden ser útiles en el tratamiento de estos tumores.

Manejo terapéutico

Tratamiento de la enfermedad de base. Obviamente es el tratamiento primordial en la medida en que sea factible.

Sangrías

El objetivo debe ser siempre lograr el mejor aporte de oxígeno a los tejidos con el menor hematocrito posible.

Recordar que con hematocritos por encima de 60% es importante el incremento de la viscosidad sanguínea con la consiguiente reducción del flujo capilar. Salvo en pacientes con cardiopatías congénitas con comunicación de derecha a izquierda, en general corresponde indicar sangrías si el hematocrito supera el 60%. Evitar que el hematocrito esté elevado “espúreamente” por deshidratación o por hipocromía (evitar ferropenia con HCM baja).

Tener siempre presente que la eritrocitosis puede ser un mecanismo imprescindible para permitir una llegada adecuada de oxígeno a los tejidos: en estos casos respetarla, ya que una “normalización” de los valores eritrocíticos implicaría un aporte insuficiente de oxígeno a los tejidos (= hipoxia tisular). En principio se puede decir que en el gráfico 1 la indicación de sangría es tanto menor cuanto más “arriba” se encuentra ubicada la patología. Por el contrario, en eritrocitosis primarias, con la policitemia vera como paradigma, la indicación de sangría es máxima, con hematocrito diana en 45%. En las patologías ubicadas inmediatamente por debajo de la línea del medio la indicación de sangrías corresponde manejarla con cautela. Apoyan la indicación de sangrías la presencia de síntomas, antecedentes de trombosis personales o en familiares con eritrocitosis hereditarias que compartan la misma mutación genética.

Un valor diana inicial de hemoglobina puede ser 55% (52% si hay antecedente de trombosis relacionable con la eritrocitosis). Es importante ir evaluando de cerca la mejoría o peoría de la sintomatología del paciente así como el tiempo de recuperación de los valores eritrocíticos presangría, tanto más corto cuanto más “apropiada” es la eritrocitosis.

Prevención primaria y secundaria de trombosis

El riesgo de trombosis es mucho menor en las eritrocitosis no clonales que en las clonales (policitemia vera). Es fundamental controlar los factores de riesgo cardiovascular, en particular hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, etc. En principio está indicada la administración de aspirina a dosis baja, recomendación extrapolada de las guías de síndromes mieloproliferativos.

Bibliografía

- Randi ML, Bertozzi I, Cosi E, Santarossa C, Peroni E, Fabris F. Idiopathic erythrocytosis: a study of a large cohort with a long follow-up. *Ann Hematol.* 2016 Jan;95(2):233-7. PMID: 26547864.
- McMullin MF. Investigation and Management of Erythrocytosis. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016 Oct;11(5):342-7. PMID: 27423232.
- Bento C. Genetic basis of congenital erythrocytosis. *Int J Lab Hematol.* 2018 May;40 Suppl 1:62-67. PMID: 29741264.
- McMullin MFF, Mead AJ, Ali S et al; British Society for Haematology Guideline. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2019 Jan;184(2):161-175. PMID: 30426472.

12. Listado de pruebas de laboratorio

- Consultar en la descripción de cada patología las indicaciones, los alcances y limitaciones de las pruebas a utilizar.
- Previamente a la obtención de la muestra consultar al laboratorio correspondiente sobre los requerimientos que aseguren la calidad de los resultados.

*	Estudio	Muestra	Muestra a remitir	Temperatura de conservación	Tiempo hasta el procesamiento
Metabolismo del hierro					
	Ferremia	SP	suero	4-8°C/-20°C	5 días/2 meses
	Capacidad total de fijación de hierro (CTFH)	SP	suero	4-8°C/-20°C	5 días/2 meses
	Transferrina	SP	suero	4-8°C/-20°C	5 días/2 meses
	% de saturación	SP	suero	4-8°C/-20°C	5 días/2 meses
	Ferritina sérica	SP	suero	4-8°C/-20°C	5 días/4 meses
*	Receptores solubles de transferrina	SP	suero	4-8°C/-20°C	5 días/ 4 meses
*	Receptores celulares de transferrina	SP	EDTA	4-8 °C	Procesamiento inmediato
*	Protoporfirina libre eritrocitaria	SP	EDTA	4-8 °C	Procesamiento inmediato
	Hemosiderina	MO	extendido	Temperatura ambiente	Sin restricción
	Sideroblastos	MO	extendido	Temperatura ambiente	Sin restricción
Metabolismo de vitamina B12 y fólico					
	Vitamina B12	SP	suero	4-8°C/-20°C	72 hs/2 meses
	Fólico sérico	SP	suero	4-8°C/-20°C	72 hs/2 meses
	Fólico intraeritrocitario	SP	EDTA	4-8 °C	Procesamiento inmediato
*	Ácido metilmalónico (sérico y urinario)	SP O	Suero 24 hs/aislada	4-8°C/-20°C	72 hs/2 meses
	Homocisteína	SP	EDTA	-20°C (oscuridad)	2 meses (oscuridad)
	Anticuerpos anti factor intrínseco IgG	SP	suero	4-8°C/-20°C	72 hs/2 meses
	Anticuerpos anti células parietales gástricas	SP	suero	4-8°C/-20°C	
Hemólisis					
	Reticulocitos	SP	EDTA	4-8°C	Procesamiento inmediato
	Haptoglobina	SP	suero	4-8°C/-20°C	72 hs/2 meses
	Hemoglobina libre en plasma	SP	citrato 3,8 %	4-8°C/-20°C	72 hs/1 mes
	Hemopexina	SP	suero	4-8°C/-20°C	72 hs/2 meses
	Hemoglobinuria	O	mañana	4-8 °C	3 hs
	Hemosiderinuria	O	noche/ mañana	4-8 °C	6 hs
	LDH	SP	suero	4-8°C	24 hs
	Bilirrubina indirecta	SP	suero	4-8°C Oscuridad	24 hs
	Urobilina urinaria	O	mañana	4-8 °C	3 hs

Mecanismo inmune					
	Prueba de Coombs directa	SP	EDTA	4-8°C	Procesamiento inmediato
	Anticuerpos fríos	SP	Toma de muestra y procesamiento a cargo del Servicio de Medicina Transfusional		
	Anticuerpos calientes	SP			
	Prueba de Donath-Landsteiner	SP			
Estudio de hemoglobinas					
	Cuantificación de Hb A2	SP	EDTA	4-8 °C	4 días
	Cuantificación de Hb F	SP	EDTA	4-8 °C	4 días
	Electroforesis de hemoglobina pH alcalino	SP	EDTA	4-8 °C	4 días
	Electroforesis de hemoglobina pH ácido	SP	EDTA	4-8°C	4 días
	Prueba de falciformación (ó prueba de <i>sickling</i>)	SP	EDTA	4-8 °C	< 24 hs
	Prueba de Carrell y Kay (Hb inestables)	SP	EDTA	4-8 °C	4 hs
	Prueba de termolabilidad (Dacie)	SP	EDTA	4-8 °C	Procesamiento inmediato
	Cuerpos de inclusión (HbH/ cuerpos de Heinz)	SP	EDTA	4-8 °C	3 hs
	Curva de disociación de la oxihemoglobina	SP	Heparina	----	Procesamiento inmediato
	Biología molecular	SP	EDTA	4-8°C/-20°C	4 días /2 meses
Estudios de enzimopatías					
	Test de Brewer	SP	EDTA	4-8 °C	< 24 hs
	Dosaje enzimático G6PD	SP	EDTA	4-8 °C	72 hs
Estudios de cationes intraeritrocitarios					

* *Determinación no habitual SP: sangre periférica MO: médula ósea O: orina CN: control normal*

- El paciente no debe haber recibido transfusiones o haber tenido crisis hemolíticas, aplásicas o megaloblásticas cercanas (por lo menos 1 mes antes)
- El paciente debe tener un adecuado metabolismo del hierro para poder interpretar determinados estudios (p ej.: electroforesis de hemoglobina, resistencia globular osmótica)
- Las horas de ayuno requeridas dependen de la determinación solicitada.
- Se debe informar al laboratorio medicación recibida, especialmente si es relevante para la interpretación de las pruebas (pe: hierro, corticoides)
- Si se sospecha de una eritropatía hereditaria, es aconsejable el estudio simultáneo de padres u otros familiares directos cercanos.

Gammapatías monoclonales



Coordinadores:

Duarte Patricio
pduarte1@hotmail.com

Shanley, Claudia
claudiashanley@gmail.com

Autores:

Corzo, Ariel
Fantl, Dorotea
Garate, Gonzalo
Giannini, Maria Elvira
Lopresti Sergio
Ochoa, Paola
Quiroga, Luis
Remaggi, Guillermina
Schutz, Natalia
Seehaus, Cristian
Slavutsky, Irma
Zabaljauregui, Soledad

Agradecimiento: GAMM

Declaración de conflictos de interés:

Claudia Shanley declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Bristol, Amgen y Janssen por concepto de asesorías, y por parte de Takeda, Bristol y Gador por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Patricio Duarte 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. Ariel Corzo declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, BMS, Takeda, Amgen, Teva, Gador, Elea y Sanofi por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías / consultorías en las que ha participado. Dorotea Fantl declara haber recibido por parte de Janssen, Takeda, Amgen, BMS, Raffo, Tecnofarma, Sanofi, Glaxo, Roche, Biotoscana Farma SA y Varifarma honorarios en concepto de conferencias, investigación y asesorías. Gonzalo Garate declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Takeda y Teva por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías / consultorías en las que ha participado. Elvira Giannini declara haber recibido honorarios por parte de Janssen y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Sergio Lopresti declara haber recibido honorarios por parte de Janssen por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Paola Ochoa declara haber recibido honorarios por parte Amgen, Biotoscana, Takeda, Janssen, Sanofi y Raffo por concepto de consultoría y asesoría médica. Guillermina Remaggi declara haber recibido honorarios por parte de Janssen y Teva por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado y por parte de Janssen y Sanofi por concepto de asesorías. Natalia Schutz declara haber recibido honorarios por parte de Takeda y Janssen por concepto de conferencias, actividades educativas y consultorías, por parte de Amgen por concepto de conferencias y actividades educativas y por parte de Sanofi por concepto de consultorías. Cristian Seehaus declara haber recibido honorarios por parte de Amgen, Janssen, Novartis y Takeda por concepto de conferencias, actividades educativas e investigación en las que ha participado. Irma Slavutsky declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie por concepto de conferencia y actividad educativa en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice general

Introducción	135
Mieloma múltiple.....	141
Síndrome de POEMS.....	159
Amiloidosis.....	162
Macroglobulinemia de Waldenström.....	171

Introducción

Los desórdenes de células plasmáticas (CP) incluyen un amplio espectro evolutivo iniciando con una fase premaligna, denominada “gammapatía monoclonal de significado incierto” (MGUS), caracterizada por aparición de una población clonal de CP con secreción de una proteína monoclonal, que puede evolucionar posteriormente a una fase denominada “mieloma múltiple indolente o asintomático (MMA)” y finalmente al “mieloma múltiple” (MM). En la tabla 1 se describe la clasificación y los criterios diagnósticos de las distintas gammapatías monoclonales.

Gammapatía monoclonal de significado incierto

La gammapatía monoclonal (GM) se define por la presencia de una inmunoglobulina monoclonal en suero u orina. Se asocia frecuentemente a una proliferación linfoplasmocitaria, pero puede presentarse acompañando otras patologías (Tabla 2)

Se han identificado 3 variantes clínicas de MGUS, con distintas características biológicas y con distinta frecuencia y tipo de progresión (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de gammapatías monoclonales y criterios diagnósticos

	Definición	Riesgo de progresión	Patrón de progresión
MGUS no IgM	Componente monoclonal (no IgM) < 3 g/dL Infiltración plasmocitaria en MO < 10% Ausencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, lesiones óseas o amiloidosis atribuibles a discrasia de células plasmáticas	0.5- 1% anual	MM , Amiloidosis AL, SLP,
MGUS IgM	Componente monoclonal IgM Ausencia de infiltración de MO por linfoma linfoplasmocítico	1-1.5% anual	MW , Amiloidosis AL, SLP
MGUS CLL	Relación anormal de la CLL k / λ , Aumento de la concentración de la CL involucrada Ausencia de expresión de cadena pesada por inmunofijación Infiltración plasmocitaria en MO < 10% Ausencia de síntomas de AL o MM CM en orina menor a 500 mg/24 hs	0.3% anual	MM de CL , Amiloidosis AL
MM indolente	Se deben cumplir los 2 criterios <ul style="list-style-type: none"> Componente monoclonal (IgA o IgG) >3 g/dL o componente monoclonal urinario >500 mg/24 hs y/o infiltración plasmocitaria MO >10%- 60% Ausencia de eventos que definen mieloma 	10% anual (primeros 5 años) 3% anual (5-10 años seguimiento) 1% anual (más de 10 años seguimiento)	MM
MM	Infiltración plasmocitaria en MO \geq 10%, o biopsia que pruebe plasmocitoma óseo o extramedular; y uno o más de los siguientes eventos que definen mieloma: Daño de órgano blanco atribuible a discrasia de células plasmáticas: <ul style="list-style-type: none"> Hipercalcemia: calcio sérico > 0.25 mmol/L (>1 mg/dL) por encima del valor máximo o > 2.75 mmol/L (>11 mg/dL) Insuficiencia renal: depuración de creatinina <40 ml/min o creatinina sérica >177 mmol/L (>2 mg/dL) Anemia: hemoglobina <2 gr/dL por debajo del rango normal; o hemoglobina < a 10 gr/dL Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas por radiografía, TC, RMN o PET/TC Biomarcadores de malignidad: <ul style="list-style-type: none"> Infiltración plasmocitaria en MO \geq 60%, Relación entre CLL involucrada y la no involucrada > 100 >1 lesión focal en RMN (cada lesión debe tener 5 mm o más) 		

MGUS= gammapatía monoclonal de significado indeterminado. MO= médula ósea. MM= mieloma múltiple. MW= macroglobulinemia de Waldenstrom. CLL= cadenas livianas libres. RMN= resonancia nuclear magnética. TC= tomografía computada. PET/TC= tomografía por emisión de positrones. SLP= síndrome linfoproliferativo

Tabla 2. Causas de MGUS

Asociados a diferentes patologías	Hematológicas Síndromes linfoproliferativos: LLC-B, linfomas, LCV, etc SMD – NMP (MF, PV, LMC) HPN – Aplasia células rojas, etc. Autoinmunes o inmunosupresión LES, AR, esclerodermia, polimiositis, tiroiditis, HIV, etc. Trasplante de riñón, hígado, corazón, etc. Dermatológicas: Esclerodermia, pioderma gangrenoso, xantogranuloma, etc. Hepáticas: HCA (virus C). Endocrinológicas: Hiperparatiroidismo Misceláneas: Hemosiderosis pulmonar, sarcoidosis, neoplasias, etc.
Asociados a proliferación linfoplasmocitaria	Amiloidosis (AL) Enfermedad de cadenas pesadas o livianas Macroglobulinemia / Linfoma linfoplasmocítico Plasmocitoma óseo solitario o extramedular Mieloma osteoesclerótico (POEMS)

LLC-B: leucemia linfática crónica B, LCV: leucemia de células vellosas, SMD – NMP: síndrome mielodisplásico – neoplasia mieloproliferativa crónica, MF: mielofibrosis, PV: policitemia vera, LMC: leucemia mieloide crónica, HPN: hemoglobinuria paroxística crónica, AR; artritis reumatoidea, LES: lupus eritematoso sistémico.

Estudios en la GM

En pacientes clínicamente asintomáticos se recomienda diferir la realización de la punción de médula ósea (MO) y la evaluación por imágenes en GM de bajo riesgo: GM de tipo IgG, < 1.5 g/dL y relación de cadenas livianas libres (CLL) normales (ver tabla 3).

Para los pacientes con GM IgM asintomáticos se puede diferir la evaluación por imágenes, ya que habitualmente se asocia a macroglobulinemia de Waldenström (MW).

Para todos los demás pacientes se recomienda la realización de la punción de médula ósea (MO) y/o biopsia de MO y evaluación por imágenes. En caso de estar disponible se recomienda la tomografía corporal total de baja dosis de radiación por sobre el espinograma por su mayor sensibilidad para detectar lesiones líticas.

DESCRIBIR FACTORES DE RIESGO

Tabla 3. Modelo de riesgo de progresión de MGUS de *Mayo Clinic*

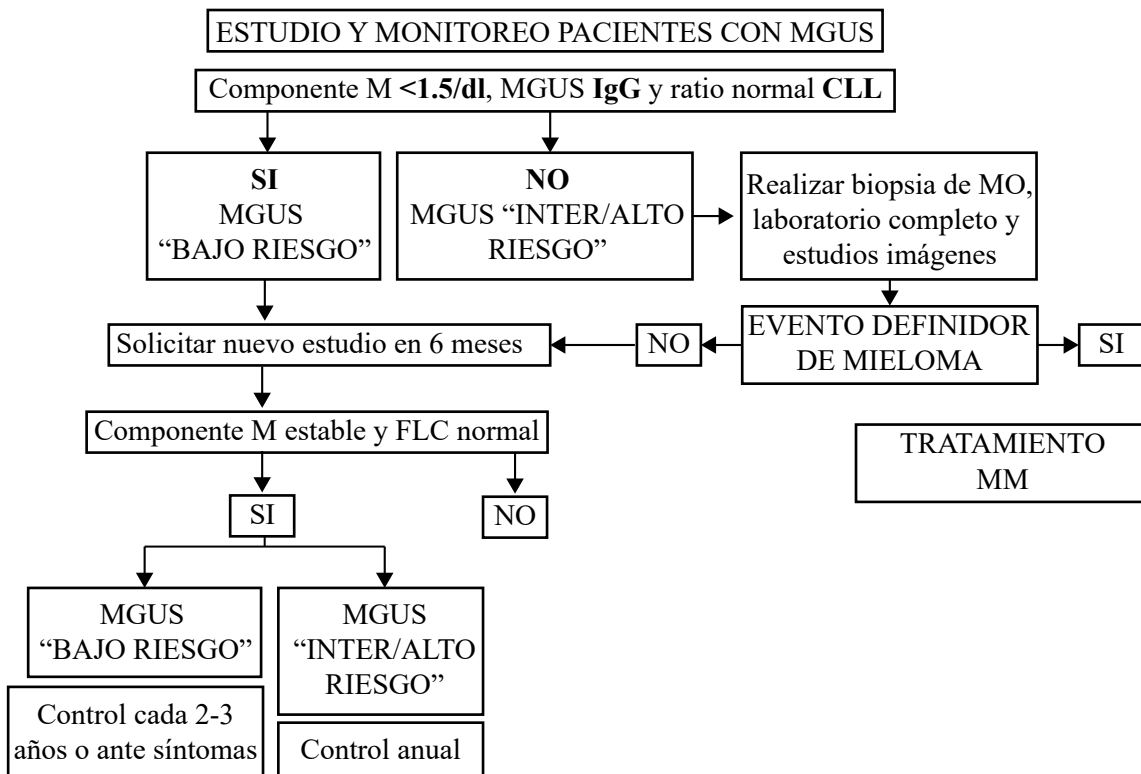
RIESGO DE PROGRESIÓN	Nº DE FACTORES ANORMALES*	RIESGO ABSOLUTO DE PROGRESIÓN A 20 AÑOS
Bajo	0	5%
Intermedio-Bajo	1	21%
Intermedio-Alto	2	37%
Alto	3	58%

**Factores: MGUS no-IgG, componente M > 1.5 g/dl, cadenas livianas libres relación anormal (según rango de laboratorio)*

Seguimiento de GM

Se ha identificado como riesgo de progresión la presencia de inmunoparesia, la relación alterada de las CLL y la presencia de GM no IgG.

Figura 1. Recomendaciones de seguimiento de pacientes con MGUS



Autor: Leukemia (2010) 24, 1121–1127 Autor: Leukemia (2010) 24, 1121–1127

En la Tabla 4 se listan hallazgos clínicos y de laboratorio que pueden sugerir progresión maligna.

Tabla 4. Hallazgos que puedan sugerir progresión maligna

Hallazgos de laboratorio	Hallazgos clínicos
<ul style="list-style-type: none"> Componente M sérico: IgG or IgA ≥3.0 g/dL Componente M en orina ≥500 mg en 24 hs CLL K o λ ≥100 mg/dL y relación de CLL involucrada/no involucrada >100 50% de incremento en la proteína monoclonal (incremento absoluto ≥0.5 g/dL) 	<ul style="list-style-type: none"> Anemia Miocardiopatía restrictiva Diarrea Fracturas Hepatomegalia Hiperviscosidad Hipercalcemia Pseudo-obstrucción intestinal Macroglosia Síndrome nefrótico Neuropatía Púrpura Insuficiencia renal

Gammapatia monoclonal de significado clínico (GMSC)

Gammapatia monoclonal de significado clínico (GMSC) identifica a un grupo de pacientes en los cuales la gammapatía monoclonal podía generar síntomas relacionados con la inmunoglobulina o con el clon linfocitario subyacente, pero por mecanismos distintos a los vinculados a una alta carga tumoral.

Los mecanismos de lesión se deben frecuentemente al depósito de la Ig (completa o parte de ella), a actividad autoinmune y/o a depósito de inmunocomplejos. En la tabla 5a se enumeran las GMSC más frecuentemente descriptas y los posibles mecanismos involucrados.

Las GMSC constituyen el diagnóstico diferencial de cualquier paciente que se presente con una GM y síntomas inexplicados, fundamentalmente a nivel de piel, sistema nervioso periférico y renal. En la tabla 5b se enumeran los criterios diagnósticos de algunos de los síndromes clínicos asociados a GM.

Tabla 5a. Características clínicas de las gammopatías monoclonales de significado clínico

Órgano involucrado	Presentación clínica	Rol de la paraproteína/fisiopatología
Piel Inhibidor de C1q adquirido Xantogranuloma necrobiótico Síndrome Schnitzer Pioderma gangrenoso	Angioedema recurrente sin prurito ni urticaria. Acrosianosis, púrpura, úlceras cutáneas, neuropatía periférica, artralgias, glomerulonefritis. Pápulas o placas amarillo/naranjas con ulceraciones frecuentes (puede haber propotosis) y compromiso cardiovascular. MGUS IgG λ Urticaria crónica, fiebre, dolor óseo, MGUS IgM. Úlcera con necrosis central. MGUS IgA	Ac. anti inhibidor C1q estearasa. Precipitación de Ag-Ac causando hiper-viscosidad o vasculitis. Poco claro Poco claro. IL1B juega un rol crítico en la enfermedad.
Cutis laxo	Elastosis de la piel que genera envejecimiento prematuro, en ocasiones asociada a glomerulopatía fibrilar o compromiso pulmonar o cardíaco. IgG- λ	Depósito de la Ig en la unión dermo-epidérmica, perianexial y perivascular. En riñón depósito fibrilar.
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 Enfermedad de aglutininas-frías TEMPI	Sangrado de encías al cepillado; puede haber sangrado en partes blandas por disminución del F VIII Acrocianosis, AHA por C3+, rouleaux, más frecuentemente por MGUS IgG Telangiectasis, eritrocitosis, niveles elevados de EPO, MGUS, colecciones perinéfricas, shunt intrapulmonar.	Ac. anti-F vW causando su eliminación o interferencia con la unión a plaquetas o colágeno. Ac. anti Ag I eritrocitario causando aglutinación y hemólisis. Poco claro.
Reumatológico Escleromixedema	Pápulas o placas de cera, artralgia, enfermedad pulmonar restrictiva, convulsiones.	Poco claro. Depósitos mucinos en piel de IgG λ
Neurológico CANOMAD POEMS DADS-M (<i>distal acquired demyelinating symmetric neuropathy with M protein</i>) Neuropatía nemalínica esporádica de comienzo tardío	Neuropatía atáxica crónica, oftalmoplejía, MGUS IgM, aglutinina fría, anticuerpos disialosil. Polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, MGUS λ , cambios en la piel (ver capítulos POEMS). Neuropatía adquirida simétrica, distal, desmielinizante. Ataxia sensorial. MGUS IgM. Acs anti MAG+ en algunos Desmielinizantes, MGUS-IgM. Debilidad muscular y atrofia. Insuficiencia respiratoria	Anticuerpos anti gangliósido disialosil. Poco claro. Poco claro. Depósitos de IgM en laminilla de mielina. La reducción del título de anti MAG no se correlaciona con mejoría clínica. Poco claro.

Nefrológico Enfermedad anti-membrana basal glomerular Glomerulonefritis por C3	Hematuria, proteinuria. Hematuria, proteinuria.	Ac anti-membrana basal glomerular. Ac anti C3 convertasa o factores de complemento B, H o I, causando depósito de C3 en el glomérulo.
Enfermedad por depósitos densos	Hematuria, proteinuria.	Ac anti C3 convertasa o factores de complemento B, H o I, causando depósito de C3 en el glomérulo.
Glomerulonefritis fibrilar	Hematuria, proteinuria, fallo renal, más fc MGUS IgG.	Depósito fibrilar de Ig en glomérulo.
Glomerulonefritis inmunotactoide	Hematuria, hipertensión, proteinuria, IR, MGUS IgG.	Depósito microtubular de Igs en glomérulo
Tubulopatía proximal de cadenas livianas	Aminoaciduria, hiperfosfaturia, proteinuria, IR, glicosuria, uricosuria, MGUSk.	Toxicidad directa de túbulo proximal por depósito de CLL en forma de cristales.
Nefropatía membranosa	MGUS IgG3k	Anticuerpo anti Rc fosfolipasa A2
Enfermedad por depósito de Igs monoclonal	Hematuria, hipertensión, proteinuria, IR, MGUSk.	Depósito granular de Ig en glomérulo
Glomerulonefritis progresiva con depósito de Igs monoclonal	Hematuria, hipertensión, proteinuria, IR, MGUS IgG3k	Hematuria, hipertensión, proteinuria, IR, MGUS IgG3k

Tabla 5a. Características clínicas de las gammopatías monoclonales de significado clínico

Síndrome asociado a gammapatía	Síndrome de Schnitzler	Xantogranuloma necrobiótico	Escleromixema	Síndrome de Tempí	Síndrome de Clarkson
<p>Criterios diagnósticos</p>	<p>Criterios obligatorios</p> <p>1- Rash (urticaria crónica)</p> <p>2- Gammapatía monoclonal IgM o IgG</p> <p>Criterios menores</p> <p>3- Fiebre recurrente que acompaña el rash</p> <p>4- hallazgos objetivos de remodelación ósea anormal (con o sin dolor)</p> <p>5- infiltrados neutrofilicos en biopsia de piel</p> <p>6- Leucocitosis y/0 PCR elevada</p>	<p>Criterios mayores</p> <p>1- Pápulas, placas y/o nódulos cutáneos de color amarillo o anaranjados</p> <p>2- Histopatología con granuloma en empalizada con infiltrado linfoplasmocitario y zonas de necrosis</p> <p>Criterios menores</p> <p>3- Distribución periorbitaria de las lesiones.</p> <p>4- Gammapatía monoclonal (más fc IgGλ), discrasia de células plasmáticas u otro linfoproliferativo asociado</p>	<p>Criterios de Rongioletti y Rebora</p> <p>1- Pápulas generalizadas y erupción esclerodermoide</p> <p>2- Gammapatía monoclonal</p> <p>3- Presencia de la triada en biopsia de piel: depósito de mucina, proliferación de fibroblastos y fibrosis</p> <p>4- Ausencia de enfermedad tiroidea</p>	<p>Criterios Mayores</p> <p>1-Telangiectasias</p> <p>2- Gammapatía monoclonal</p> <p>3-EPO elevada y eritrocitosis</p> <p>4- Edema peri-renal</p> <p>Criterios Menores</p> <p>5- Shunt intrapulmonar</p> <p>Otros</p> <p>6-Trombosis venosas</p>	<p>Estado de hiper-permeabilidad capilar caracterizado por la triada de las “3 H”:</p> <p>-Hipotensión</p> <p>- Hemoconcentración</p> <p>-Hipoalbuminemia</p> <p>(60% en adultos se asocia a gammapatía IgG- κ)</p>

Requerido para el diagnóstico	<p>Diagnóstico definitivo: En caso de MGUS IgM: Los dos criterios obligatorios y dos criterios menores.</p> <p>Si MGUS IgG los dos criterios obligatorios y tres menores.</p> <p>Diagnóstico pre-suntivo: En caso de MGUS IgM: Los dos criterios obligatorios y un criterio menor.</p> <p>Si MGUS IgG los dos criterios obligatorios y dos menores.</p>	Los dos criterios mayores y al menos uno menor (descartando la presencia de cuerpo extraño, infección u otra causa identificable)	Tres o más criterios de Rongioletty y Reborá	Para el diagnóstico se requiere identificar las características descriptas y descartar otras patologías (POEMS, Amiloidosis, etc)	Diagnóstico diferencial con sepsis, anafilaxis y angioedema hereditario.
-------------------------------	---	---	--	---	--

Mieloma múltiple indolente (*smoldering*) o asintomático MMA

Los pacientes con MMA tienen un riesgo de evolución a MM que disminuye con los años de seguimiento (Tabla 1).

En la tabla 6 se listan factores indicadores de alto riesgo de progresión a MM, presentes en hasta un 15% de los MMA. El grupo español (PETHEMA) y el grupo de la *Mayo Clinic* desarrollaron modelos para la estratificación de riesgo, identificando aquéllos con alto riesgo de progresión a 2 años aproximado del 50% (ver tabla 7). El modelo de Mayo 20-2-20 incorpora los criterios revisados de IMWG 2014.

Tabla 6. Factores asociados con alto riesgo de progresión en MMA

<p>BM ≥ 3 gr/dL</p> <p>Relación CLL involucrada y no involucrada entre 8-100 MMA IgA</p> <p>Inmunoparesia con reducción de las dos Igs no involucradas Patente evolutiva de la BM*</p> <p>CL en orina ≥ 500 mg/24 hs</p> <p>Ausencia ($0 < 5\%$) CP normales por inmunofenotipo más inmunoparesia</p> <p>Presencia de del(17p), t(4;14), gan (1p21)</p> <p>CP en MO 50-60%</p> <p>Aumento de CP circulantes</p> <p>Presencia de 1 lesión focal en la RMN o patrón difuso</p> <p>Lesión focal en PET-TC con incremento de la captación sin lesión lítica</p>

*incremento del componente monoclonal en $\geq 10\%$ en cada una de 2 evaluaciones sucesivas en un período de 6 meses. MMA= mieloma múltiple asintomático. MO= médula ósea. BM= banda monoclonal. CP= células plasmáticas. CLL= cadenas livianas libres. Igs= inmunoglobulinas

Tabla 7. Mieloma múltiple indolente. Estratificación de riesgo

Modelo de estratificación	Riesgo	Criterios	Mediana de progresión
IMWG 20-2-20 model¹	Alto	Debe cumplir al menos 2 <ul style="list-style-type: none"> • Infiltración plasmocitaria en MO >20% • BM >2 gr/dL • Relación CLL involucrada y no involucrada >20 	2.4 años
	Intermedio	Uno de los 2 criterios	5.6 años
	Bajo	Ningún criterio	9.1 años
Criterios PETHEMA²	Alto	Debe cumplir al menos 2 <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 95% CP aberrantes por CMF • inmunoparesia 	1.9 años
	Intermedio	Uno de los 2 criterios	6 años
	Bajo	Ningún criterio	NR

1. Lakshman et al. *Blood Cancer J.* 2018; 8:59

2. Cherry et al. *Leuk lymphoma.* 2013; 54:2215-2218

Mieloma múltiple (MM)

Los criterios diagnósticos: ver Tabla 1. En pacientes con “lesiones focales múltiples” sin infiltración difusa de MO y en plasmocitomas extraóseos es necesaria la biopsia de una lesión para establecer el diagnóstico. La tabla 8 describe los criterios diagnósticos de formas atípicas de MM.

Tabla 8. Formas atípicas de presentación del MM

Plasmocitoma solitario	<ul style="list-style-type: none"> • Lesión ósea o extra ósea de partes blandas, con infiltración por CP clonales, demostrado por biopsia • Ausencia de CP clonales en MO • RMN (o TC) de columna y pelvis sin lesiones (excepto la lesión solitaria primaria) • Ausencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, lesiones óseas o amiloidosis atribuibles a discrasia de CP
Plasmocitoma solitario con compromiso mínimo de MO	<ul style="list-style-type: none"> • Lesión ósea o extra ósea de partes blandas, con infiltración por CP clonales, demostrado por biopsia • Infiltración plasmocitaria en MO < 10% • RMN (o TC) de columna y pelvis sin lesiones (excepto la lesión solitaria primaria) • Ausencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, lesiones óseas o amiloidosis atribuibles a discrasia de CP
Leucemia de células plasmáticas	<ul style="list-style-type: none"> • Primaria o secundaria (fase terminal del MM) • Aumento de células plasmáticas clonales en sangre periférica: > 2000/ul o ≥ 20% del recuento leucocitario. • Presencia de células plasmáticas clonales en MO.
Mieloma osteoesclerótico	<ul style="list-style-type: none"> • Ver Guia de POEMS

Diagnósticos diferenciales del MM

Amiloidosis primaria (AL): tiene menor nivel de GM y porcentaje de infiltración plasmática de MO, raramente lesiones óseas.

MW/Linfoma linfoplasmocítico: presenta GM IgM, tipo IgM, hepato-esplenomegalia y adenopatías.

La tabla 9 describe las características inmunofenóticas que diferencian la CP normal, de la patológica del MM y de la MW.

Tabla 9. Inmunofenotipo de CP en MW y MM

Antígeno	CP normal	CP MM	CP MW
CD19	+	(-)	+
CD38	++	+	++
CD138	+	++	+
CD56	(-)	+	(-)
CD117	(-)	+	(-)
Cadena liviana	Policlonal	Monoclonales	Monoclonales
CD45	+	(-)	+

Estudios a efectuar en pacientes al diagnóstico o con sospecha diagnóstica de MM

Historia clínica y examen físico	ECG y ecocardiograma para determinar función VI
Laboratorio hematológico	Hemograma completo Eritrosedimentación Hemostasia (T. Quick, APTT, TT.)
Estudio de la médula ósea	Punción aspiración de médula ósea (medulograma) y/o biopsia de MO, citología, histología, inmunohistoquímica (CD38, CD138, K/λ citoplasmática) Inmunofenotipo por citometría de flujo: K / λ citoplasmática, CD38, CD138, CD56, CD45, CD19, CD20, CD117, CD27, CD28, CD81. Ploidía por citometría de flujo (optativo) Citogenético, FISH p53, alteraciones de IGH, t(4;14), t(14;16), t(14:20) ganancia/amplificación de 1q y delección 1p. y t(11;14) Debe realizarse en CP separadas
Análisis bioquímicos	Urea, creatinina, glucemia, electrolitos. Hepatograma LDH y β2-microglobulina Calcio sérico e iónico. Pro BNP, troponinas Depuración de creatinina Orina completa y proteinuria de 24 hs
Estudios proteicos	Proteinograma electroforético sérico Inmunofijación de suero y orina (identificación de cadenas pesadas y livianas de la GM) Dosaje de IgG, A y M séricos Proteinograma electroforético de orina Nivel y relación de CLL en suero (Involucrada/No involucrada)
Estudios por imágenes	TC de baja dosis de cuerpo entero sin contraste ev para búsqueda de lesiones óseas. <i>De preferencia.</i> RNM en pacientes con mieloma asintomático (MMA). Evaluación para el compromiso de MO, lesión vertebral, compresión de canal medular, compromiso de SNC o meníngeo y en caso de Rx óseas dudosas o sospechosas de lesión costal. PET/TC con FDG sin contraste ev en sospecha de lesiones extra óseas, plasmocitomas solitarios y/o si se utilizará para evaluar respuesta al tratamiento. TC de cuerpo entero sin contraste, en caso de no contar con los anteriores.

Circunstancias especiales. De sospechar	Amiloidosis: investigar amiloide en BMO, punción de grasa abdominal o biopsia de recto si estas son negativos biopsiar órgano comprometido Crioglobulinemia: investigarlas en suero Mieloma no secretor o amiloidosis realizar dosaje y relación de CLL
--	---

La tabla 10 compara la clasificación por estadios según el Sistema de Estadificación Internacional para Mieloma o ISS (*International Staging System*), y los criterios “revisados” o R-ISS (*Revised International Staging System*).

Tabla 10. Sistemas de estadificación internacional en MM

	Índice Pronóstico Internacional (IMWG) - (ISS)	ISS Revisado (Palumbo y col) – ISS-R
I	β2 microglobulina < 3.5 mg/L Albúmina > 3.5 mg/dL	β2 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	β2 microglobulina > 5.5 mg/L	β2 microglobulina > 5.5 mg/l Citogenético de alto riesgo t(4;14), t(14:16) o del (17p) o LDH elevada

Tabla 11. Estratificación por grupos de riesgo citogenético

Riesgo alto (25% de los pacientes)	t(14;16)(q32;q23)(FISH) t(14;20)(q32;q11)(FISH) t(4;14)(p16;q32)(FISH) del(17)(p13)(FISH) Ganancia1q (Citogenética o FISH) Cariotipo complejo Doble hit
Riesgo estándar (75% de los pacientes)	Hiperdiploidía t(11;14)(q13;q32) (FISH) t(6;14)(p21;q32)(FISH)

Rajkumar SV. Am J Hematol,2020; 95:548-67.

Mieloma doble hit

Corresponden a ~6% del total de casos con MM e incluyen pacientes de alto riesgo con enfermedad muy agresiva, con características biológicas y clínicas específicas y muy corta sobrevida libre de progresión y global. Presentan: a) inactivación bialélica de TP53 (deleción en un alelo y mutación en el otro) o b) estadio clínico ISS III con amplificación del gen *CKS1B* (1q21) (≥4 copias), siendo de importancia efectuar su detección. (Walker et al, 2019).

Translocación t(4;14)(p16;q32)

Presenta comportamiento heterogéneo. Puede subdividirse en dos subgrupos: uno asociado a trisomía 21 o del1p32 con peor pronóstico y el otro con trisomía 5 con mejor respuesta al tratamiento (Corre et al, 2021)

Tratamiento

El tratamiento inicial está condicionado por la edad, las características clínico evolutivas del mieloma, la condición general del paciente, factores pronósticos, la calidad y expectativa de vida y a la preferencia del paciente.

Es importante evitar fármacos como el melfalán durante el tratamiento de inducción en aquellos pacientes que serán sometidos a un trasplante para no comprometer la recolección de células hematopoyéticas.

1- Pacientes elegibles para realizar trasplante autólogo

Se recomienda realizar trasplante autólogo en pacientes menores a 65 o 70 años en buenas condiciones clínicas. Los pacientes entre 70 y 75 años podrían ser candidatos luego de una evaluación geriátrica que demuestre su aptitud.

En este grupo de pacientes la SLP y la SG es el objetivo, al igual que la profundidad (enfermedad mínima residual - ERM) y la duración de la respuesta. Los pacientes deben ser tratados con 4 a 6 ciclos de quimioterapia con un tratamiento que incluya un inhibidor de proteosoma y un inmunomodulador (+/- un anticuerpo monoclonal) a fin de alcanzar la máxima reducción de la masa tumoral antes del trasplante (nivel de evidencia 1).

Los esquemas de elección son preferentemente: RVD (bortezomib, lenalidomida y dexametasona) y D-VTD (daratumumab, bortezomib, talidomida y dexametasona). Luego, otras opciones como: VTD (bortezomib talidomida y dexametasona) y VCD (bortezomib ciclofosfamida y dexametasona).

Se recomienda el uso de dexametasona en dosis bajas (40 mg semanal) para minimizar toxicidad con beneficio en SG respecto a regímenes con dosis más altas (nivel de evidencia 1). En condiciones especiales que se necesite reducción rápida de la masa tumoral se recomienda dexametasona en dosis altas y bortezomib en aplicación 1-4-8-11 cada 21 días por al menos 2 ciclos (nivel de evidencia 2A).

Se recomienda realizar colecta de progenitores hematopoyéticos de médula ósea luego de 3 a 4 ciclos y, de ser posible, con celularidad suficiente para realizar 2 trasplantes. De alcanzar al menos remisión parcial (RP) efectuar TAMO al final de la inducción (trasplante temprano).

Aquellos pacientes que presenten menos que RP también se beneficiarían con TAMO (según estudios retrospectivos) sin necesidad de recibir esquema de 2ª línea al mismo.

En la tabla 12 se listan estudios recomendados para el seguimiento durante el tratamiento y en la tabla 13 se listan los criterios de respuesta propuestos por IMWG y actualizados a 2016 con los criterios de EMR. Aquellos pacientes con enfermedad extramedular agresiva o leucemia de células plasmáticas, se pueden beneficiar con tratamiento de inducción con poliquimioterapia como VTD-PACE (bortezomib, talidomida, dexametasona, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido), seguido de trasplante en tándem y terapia de mantenimiento posterior (que incluya idealmente un inhibidor de proteosoma y un inmunomodulador). En este grupo de pacientes sería de importancia intentar alcanzar la EMR negativa.

2- Pacientes no elegibles para realizar trasplante autólogo

En este grupo de pacientes la calidad de vida, la tolerancia y la duración del tratamiento son objetivos importantes en la elección de un esquema de inducción. En estos pacientes se recomienda realizar una evaluación geriátrica (<http://www.myelomafrailtyscorecalculator.net/>) y de acuerdo a la misma utilizar un esquema basado en 3 o 4 drogas, reservando un esquema de 2 drogas para pacientes frágiles.

Para pacientes sin fragilidad se recomienda el uso de esquemas basados en inhibidores del proteosoma o anticuerpos monoclonales como RVD lite, RVD, D-Rd (daratumumab, lenalidomida y dexametasona), D-VMP (daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona), VCD, VMP (bortezomib, melfalán y prednisona) o Rd continuo (lenalidomida y dexametasona).

En los pacientes que reciben inducción con esquemas con tres drogas incluyendo un inhibidor de proteosoma se recomienda 8 a 9 ciclos de tratamiento y posterior mantenimiento. Los pacientes que reciben tratamientos basados en anticuerpos monoclonales o lenalidomida dexametasona se benefician del tratamiento continuo hasta progresión o suspensión por falta de tolerancia.

Considerar suspender la dexametasona y/o reducir la dosis de lenalidomida luego de 9 ciclos de tratamiento. Para pacientes con citogenético de alto riesgo, Rd no ha logrado mejorar los resultados de supervivencia por lo que se recomienda el uso de esquemas basados en IP.

En los pacientes mayores de 80 años o con criterios de fragilidad el tratamiento debe enfocarse en controlar los síntomas, mantener un estado independiente y preservar la calidad de vida. La terapia continua debe ofrecerse por encima de una terapia de duración fija cuando se inicia un régimen con inmunomodulador o basado en IP. Se recomienda asimismo considerar el ajuste de la dosis de los tratamientos. (Tabla 14)

Tabla 12. Estudios a efectuar durante el tratamiento cada 1 o 2 ciclos

Durante la inducción	Control clínico Hemograma completo Análisis bioquímicos (especialmente las pruebas alteradas al diagnóstico) Evaluación proteica: - Electroforesis de proteínas en sangre y orina con cuantificación del CM- inmunofijación en caso de ausencia de CM – - CLL en caso de enfermedad no medible por electroforesis en suero y orina - Proteinuria de 24hs
----------------------	--

Tabla 13. Criterios de respuesta

Criterios de respuesta*	
Criterios EMR de IMWG (requiere RC como se define más abajo)	
EMR negativa sostenida	EMR negativa en médula ósea (CMF de nueva generación o NGS, o los dos) y por imágenes como se define debajo, <u>confirmado con al menos un año de diferencia</u>
EMR negativa por CMF	Ausencia de células plasmáticas clonales en aspirado de médula ósea por CMF de nueva generación utilizando el procedimiento de detección de EMR de EuroFlow para mieloma múltiple (o método equivalente validado) con un mínimo de sensibilidad de 1 en 105 o más células nucleadas
EMR por NGS	Ausencia de células plasmáticas clonales por NGS en aspirado de médula ósea, en cual la presencia del clon se define con la lectura de la menos dos secuencias idénticas de ADN utilizando la plataforma LymphoSIGHT (o método equivalente validado) con un mínimo de sensibilidad de 1 en 105 o más células nucleadas
EMR negativa de PET positivo	EMR negativa en médula ósea (CMF de nueva generación o NGS) más la desaparición de las áreas con aumento del metabolismo de PET/TC basal o precedente, o disminución de la avidéz con captación menor comparado al <i>pool</i> vascular o captación menor a los tejidos blandos normales adyacente
Criterios de respuesta estándar de IMWG	
RCs	RC como se define abajo más una relación normal de CLL y ausencia de clonalidad en las células en médula ósea corroborado por inmunohistoquímica (relación $\kappa/\lambda \leq 4:1$ o $\geq 1:2$ para pacientes κ y λ , respectivamente, luego de contar ≥ 100 células plasmáticas)
RC	Inmunofijación negativa en suero y orina; desaparición de plasmocitomas y $<5\%$ de células plasmáticas en aspirado de médula ósea. En pacientes que no posean componente M medible la normalización de la relación entre CLL involucrada y la no involucrada (0.26- 1.65)
MBRP	Componente M detectable por inmunofijación, pero no por electroforesis O $\geq 90\%$ de reducción del nivel del componente M en suero y nivel de componente M en orina < 100 mg/24 hs orina. En pacientes que no posean componente M medible $\geq 90\%$ de reducción relación entre CLL involucrada y la no involucrada
RP	Reducción de $\geq 50\%$ del componente M en suero y reducción del componente M en orina de 24 hs del $> 90\%$ o < 200 mg/24 hs orina. De no tener componente M medible, una reducción $\geq 50\%$ de la relación entre CLL involucrada y la no involucrada. De no haber componente M medible ni relación alterada de CLL; reducción de $\geq 50\%$ del porcentaje de infiltración de médula ósea en caso que el porcentaje basal de infiltración fuera $\geq 30\%$; En adición a los criterios anteriores $\geq 50\%$ reducción el tamaño de los plasmocitomas de partes blandas si los hubiera
Respuesta mínima	Reducción de $\geq 25\%$ pero $\leq 49\%$ del componente M en suero y reducción del componente M en orina de 24 hs del 50-89%. En adición a los anteriores criterios $\geq 50\%$ reducción el tamaño de los plasmocitomas de partes blandas si los hubiera
Enfermedad estable	No cumple los criterios de RC, RP, MBRP o progresión de enfermedad

Enfermedad progresiva	<p>Requiere al menos uno de los siguientes: Incremento del 25% desde el menor valor confirmado de uno o más:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Componente M en suero (el incremento absoluto debe ser ≥ 0.5 gr/dL) • Incremento del componente M en suero ≥ 1 gr/dL, si el menor componente fue ≥ 5 gr/dL; • Componente M en orina (el incremento absoluto debe ser ≥ 200 mg/24); • En pacientes que no posean componente M medible, la diferencia entre CLL involucrada y no involucrada (el incremento absoluto debe ser >10 mg/dL) • En pacientes que no posean componente M medible, ni cadena involucrada medible, incremento de células plasmáticas en médula ósea independiente del valor basal (el incremento debe ser $\geq 10\%$ de infiltración) <p>Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas, o incremento $\geq 50\%$ del nadir de la suma de los diámetros perpendiculares máximos de las lesiones medibles; o $\geq 50\%$ de incremento en el diámetro mayor de una lesión previa > 1 cm en el eje corto; Incremento $\geq 50\%$ en las células plasmáticas circulantes (mínimo de 200 células por μL) si es la única forma de medir la enfermedad <u>La positividad de la inmunofijación en un paciente que alcanzó remisión completa no debe considerarse enfermedad progresiva</u></p>
Recaída clínica	<p>Requiere al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas (las fracturas osteoporóticas no constituyen progresión). • Aumento del tamaño de plasmocitomas o lesiones óseas preexistentes $\geq 50\%$ y ≥ 1 cm en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos de las lesiones medibles • Algunos de los siguientes atribuible al mieloma <ul style="list-style-type: none"> – Hipercalcemia – Anemia (caída de la Hb >2 g/dL) no relacionada al tratamiento u otras condiciones no vinculadas a mieloma. – Aumento de las cifras de creatinina > 2 mg/g o más, desde el inicio del tratamiento y atribuible al mieloma – Hiperviscosidad relacionada a paraproteína
Recaída desde remisión completa	<p>Requiere al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reaparece componente M en suero o en orina por inmunofijación o electroforesis • Reaparecen $>5\%$ células plasmáticas en MO • Aparición de cualquier signo de progresión (nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas o hipercalcemia)
Recaída desde EMR negativa	<p>Requiere al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida del estado EMR negativa (evidencia de células plasmáticas clonales por CMF o NGS, o positividad de estudio para recurrencia de mieloma) • Reaparece componente M en suero o en orina, por inmunofijación o electroforesis • Reaparecen $>5\%$ células plasmáticas en MO • Aparición de cualquier signo de progresión (nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas o hipercalcemia)

IMWG=International Myeloma Working Group. EMR=enfermedad mínima residual. RC= remisión completa. RCs= remisión completa estricta. MBRP= muy buena remisión parcial. RP= remisión parcial. CMF= citometría de flujo. NGS= next-generation sequencing (secuenciación de ADN de nueva generación). CLL= cadenas livianas libres.

*Todas las categorías de respuesta requieren dos determinaciones consecutivas. Se recomienda realizar evaluación de EMR sólo si se sospecha remisión completa; y no es necesario 2 determinaciones.

Tabla 14. Ajuste de dosis de acuerdo a fragilidad

Evaluación del estado del paciente		
<i>Edad (índice 0-1-2)</i>		<i>Charlson (índice 0-1)</i>
<i>ADL (índice 0-1)</i>		<i>IADL (índice 0-1)</i>
APTO	NO APTO	FRAGIL
Puntuación total = 0	Puntuación total = 1	Puntuación total \geq 2
<i>Go-go</i>	<i>Moderate-go</i>	<i>Slow-go</i>
Dosis completa	Dosis reducida	Dosis más reducida
Nivel de dosis 0	Nivel de dosis -1	Nivel de dosis -2
Lenalidomida	25 mg/d	15 mg/d
Bortezomib	1.3 mg/m ² /s	1.0 mg/m ² /s
Dexametasona	40 mg/s	20 mg/s
Ciclofosfamida	300 mg/m ² d 1, 8, 15	50 mg/d
		50 mg/c 2 d

Indicaciones de trasplante autólogo de médula ósea

Ver sección de trasplante de médula ósea

Consolidación post trasplante

Es un tratamiento de corta duración que intenta mejorar y profundizar la respuesta. Se inicia a los 100 días postrasplante. Se utiliza habitualmente el esquema de inducción u otra combinación con IP o IMiDs por 2 o 4 ciclos. Se recomienda en pacientes que no hayan logrado una RC o en aquellos que recibieron menos de 6 ciclos de tratamiento de inducción.

Mantenimiento post trasplante

El mantenimiento se considera estándar de tratamiento y debe iniciarse a los 100 días postrasplante o al finalizar la consolidación. La duración del mismo es por lo menos 2 años o hasta progresión o intolerancia. Los tratamientos de mantenimiento recomendados son:

- Lenalidomida 10 o 15 mg por día por 2 años o hasta progresión o intolerancia. Evaluar el aumento de incidencia de neoplasias secundarias.
- Bortezomib 1,3 mg/m² cada 15 días subcutáneo por dos años o hasta progresión o intolerancia. Se sugiere considerar este tipo de mantenimiento en los pacientes con insuficiencia renal, compromiso óseo extenso o intolerancia a la lenalidomida
- Bortezomib con lenalidomida o RVD: Se recomienda el mantenimiento con inhibidores de proteosoma y lenalidomida para los pacientes de alto riesgo citogenético, enfermedad extramedular o leucemia de células plasmáticas.

Estudios a efectuar durante la consolidación /mantenimiento: cada 2 meses

Examen clínico

Hemograma completo

Bioquímica

Evaluación proteica

Tabla 15. Esquemas de quimioterapia utilizados en mieloma múltiple

Esquema	Dosis
MP Melfalán-prednisona	Melfalán 8-10 mg oral días 1-7 Prednisona 60 mg oral días 1-7 Ciclos cada 6 semanas
TD Talidomida Dexametasona	Talidomida 200 mg día oral días 1-28 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 4 semanas
RD Lenalidomida Dexametasona	Lenalidomida 25 mg oral días 1-21 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 4 semanas
MPT Melfalán Prednisona Talidomida	Melfalán 0.25 mg/kg oral en días 1-4 (utilizar 0.20 mg/kg día en >75 años) Talidomida 100-200 mg día oral días 1-28 (utilizar 100 mg en >75 años) Prednisona 2 mg/kg días 1-4 Ciclos cada 6 semanas
VMP Bortezomib Melfalán Prednisona	Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutáneo días 1, 8, 15, 22 Melfalán 9 mg/m ² oral en días 1-4 Prednisona 60 mg/m ² días 1-4 Ciclos cada 5 semanas
VTD Bortezomib Talidomida Dexametasona	Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutáneo días 1, 8, 15, 22 Talidomida 100-200 mg día oral días 1-28 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 4 semanas
VCD Bortezomib Ciclofosfamida Dexametasona	Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutáneo días 1, 8, 15, 22 Ciclofosfamida 500 mg/m ² oral en días 1-8-15 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 4 semanas
CyBoRD Bortezomib Ciclofosfamida Dexametasona	Bortezomib 1.3 mg/m ² endovenoso (o sc) días 1, 4, 8, 11 Ciclofosfamida 300 mg/m ² oral en días 1-8-15-22 Dexametasona 40 mg oral días 1-4, 9-12, 17-20 Ciclos cada 4 semanas
KD Carfilzomib Dexametasona	Carfilzomib 27 mg/m ² endovenoso días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (día 1 y 2 de ciclo 1 la dosis de carfilzomib 20 mg/m ²) Dexametasona 20 mg días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 o 40 mg días 1, 8, 15 Ciclos cada 4 semanas
KRD Carfilzomib Lenalidomida Dexametasona	Carfilzomib 27 mg/m ² endovenoso días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (día 1 y 2 de ciclo 1 la dosis de carfilzomib 20 mg/m ²) Lenalidomida 25 mg día oral días 1-21 Dexametasona 20 mg días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 o 40 mg días 1, 8, 15 Ciclos cada 4 semanas
KCD Carfilzomib Ciclofosfamida Dexametasona	Carfilzomib 27 mg/m ² endovenoso días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (día 1 y 2 de ciclo 1 la dosis de carfilzomib 20 mg/m ²) Ciclofosfamida 300 mg/m ² oral en días 1-8-15 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15 Ciclos cada 4 semanas
PD Pomalidomida Dexametasona	Pomalidomida 4 mg oral días 1-21 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 4 semanas
KPD Carfilzomib Pomalidomida Dexametasona (pendiente aprobación por ANMAT)	Carfilzomib 27 mg/m ² endovenoso días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (día 1 y 2 de ciclo 1 la dosis de carfilzomib 20 mg/m ²) Pomalidomida 4 mg oral días 1-21 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 4 semanas

Dara-Rd Daratumumab Lenalidomida Dexametasona	Daratumumab 16 mg/kg ev días 1, 8, 15, 22 por 8 semanas (ciclos 1 y 2), cada 2 semanas días 1 y 15 por 16 semanas (ciclos 3 a 6), luego cada 4 semanas Lenalidomida 25 mg días 1-21 cada 28 días Dexametasona 40 mg semanal
Dara-Vd Daratumumab Bortezomib Dexametasona	Daratumumab 16 mg/kg ev días 1, 8 y 15 ciclos 1-3, una vez cada 3 semanas (día 1) durante ciclos 4-8 y una vez cada 4 semanas del ciclo 9 en adelante Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutáneo días 1, 4, 8 y 11 en los ciclos 1-8 (ciclos de 21 días) Dexametasona 20 mg días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12. Para pacientes ≥ 75 años dexametasona 20 mg una vez por semana
Dara-VMP Daratumumab Bortezomib Melfalán Prednisona	Daratumumab 16 mg/kg ev una vez por semana en ciclo 1, cada 3 semanas en ciclos 2-9 y cada 4 semanas del ciclo 10 en adelante hasta progresión o toxicidad Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutáneo 2 veces por semana en semanas 1, 2, 4 y 5 del ciclo 1, y una vez por semana en semanas 1, 2, 4 y 5 de los ciclos 2-9 (ciclos de 42 días) Melfalán 9 mg/m ² / día en días 1-4 de cada ciclo Prednisona 60 mg/m ² / día en días 1-4 de cada ciclo
Dara-Pd Daratumumab Pomalidomida Dexametasona	Daratumumab 16 mg/kg ev semanal en ciclos 1 y 2 , luego cada 2 semanas en ciclos 3 a 6 y cada 4 semanas del 7 ciclo en adelante Pomalidomida 4 mg oral días 1-21 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 28 días
Dara Daratumumab	Daratumumab 16 mg/kg ev semanal en semanas 1 a 8 , cada 2 semanas en semanas 9 a 24 y luego cada 4 semanas de semana 25 en adelante hasta progresión de enfermedad
RVD Bortezomib Lenalidomida Dexametasona	Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutáneo días 1, 8, 15 Lenalidomida 25 mg día oral días 1-14 Dexametasona 20 mg días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 o 40 mg días 1, 8, 15 Ciclos cada 3 semanas
RVD lite Bortezomib Lenalidomida Dexametasona	Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutáneo días 1, 8, 15 y 22 Lenalidomida 15 mg oral días 1-21 Dexametasona 20 mg oral días 1-2, 8-9, 15-16, 22-23 para pacientes < 75 años y días 1, 8, 15, 22 para ≥ 75 años Ciclos cada 35 días
DT-PACE Dexametasona Talidomida Platino Doxorrubicina Ciclofosfamida Etopósido	Dexametasona 40 mg oral días 1-4 Infusión continua de 24 hs días 1-4 de cisplatino 10 mg/m ² /día, doxorrubicina 10 mg/m ² /día, ciclofosfamida 400 mg/m ² /día y etopósido 40 mg/m ² /día administrados cada 4-6 semanas Talidomida 200 mg oral por día (rango 50-200 mg)
VDT-PACE Idem + Bortezomib	Al esquema DT-PACE se agrega Bortezomib 1.0 mg/ m ² ev días 1, 4 , 8, 11
DCEP Dexametasona Ciclofosfamida Etopósido Platino	Infusión continua de 24 hs días 1-4 de ciclofosfamida 400 mg/m ² /día, etopósido 40 mg/m ² /día, cisplatino 15 mg/m ² /día Dexametasona 40 mg ev en bolo lento días 1-4
IRD Ixazomib Lenalidomida Dexametasona	Ixazomib 4 mg oral Días 1,8,15 Lenalidomida 25mg oral Dia 1-21 Dexametasona 40mg Días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 28 días

Enfermedad recaída

La enfermedad recaída en pacientes con MM se presenta de diferentes maneras (Tabla 16), y debe ser confirmada con diversos estudios.

Estudios a efectuar para demostrar recaída:

Hemograma, creatinina, calcio, LDH, albúmina y $\beta 2$ microglobulina

Proteinograma, electroforesis en sangre y orina y cadenas livianas libres especialmente en oligo o no secretores

Médula ósea: del 17p, cr 1p1q y t(11;14)

Imágenes: TC total de baja dosis, PET-TC o RNM

Tabla 16. Tipos de recaída – situaciones

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Recaídas luego de una o más líneas de tratamiento • Recaídas luego de tratamiento previo que incluyó TAMO • Recaídas dentro del año post trasplante • Recaídas en pacientes con tratamiento previo que no recibieron TAMO y son para trasplante • Recaídas en tratamiento de primera línea en pacientes no elegibles para trasplante • Recaídas en pacientes que recibieron un trasplante alogénico • Enfermedad refractaria o con resistencia primaria |
|---|

Cuando iniciar tratamiento

Ante la presencia de síntomas se debe instaurar tratamiento siempre.

Si la recaída es bioquímica (reaparición de la paraproteína o progresión de la misma), evaluar si se trata de una recaída lenta y realizar un seguimiento muy estricto para decidir el momento adecuado del tratamiento.

Las recaídas bioquímicas deben tratarse inmediatamente si:

- el paciente tiene un FISH de alto riesgo
- enfermedad clínicamente agresiva al diagnóstico
- recaída bioquímica significativa (Tabla 17)
- recaída precoz dentro del año post trasplante

Tabla 17. Recaída bioquímica significativa

Duplicación del CM *
Aumento absoluto del CM en suero ≥ 1 gr/dL o en orina ≥ 500 mg/24 hs *
Aumento absoluto del valor de la CLL involucrada ≥ 200 mg/L (+ FLCr anormal) o incremento del 25% *
*por 2 determinaciones consecutivas en 2 meses

1- Primera recaída

Considerar:

- a. El estado general del paciente, incluyendo la toxicidad de tratamientos previos y el compromiso actual de órganos blanco.
- b. La naturaleza de la recaída (agresiva versus indolente) y el tiempo de duración de la remisión con la primera línea
- c. Los agentes usados previamente y la calidad de la respuesta a los mismos
- d. Los datos obtenidos del FISH

Los pacientes pueden presentar la recaída bajo tratamiento (ya sea como parte del mantenimiento pos trasplante o en forma de terapia continua en los pacientes no elegibles) o sin recibirlo. Lo más importante es determinar si el paciente es refractario o no a lenalidomida: en principio un paciente que recae o progresa recibiendo lenalidomida debe ser considerado refractario a la misma.

Dada la superioridad de la combinación de tres agentes en la primera recaída se recomienda la terapia con tripletes, que se define como un régimen con 2 agentes nuevos (IP, IMiDs o anticuerpos) y dexametasona, considerando la tolerancia del paciente y la toxicidad. En casos de comorbilidades significativas pueden usarse combinaciones de dos drogas como Rd, Pd, Vd o Kd.

La duración de la terapia debe ser continua o hasta progresión o intolerancia. En este sentido resulta fundamental ajustar las dosis de los diferentes fármacos a cada paciente en base a su edad y situación clínica.

PRIMERA RECAÍDA*	
REFRACTARIOS A LENALIDOMIDA	NO REFRACTARIOS A LENALIDOMIDA
OPCIONES PREFERIDAS (1A)	OPCIONES PREFERIDAS (1A)
PVd** DKd Isa Kd** Isa PD**	DRd KRd (de no estar disponible dara)
SEGUNDA OPCIÓN (1B)	SEGUNDA OPCIÓN (1B)
DVd Kd 56 Kd70	DVd Kd DKd Isa Kd** IRd Elo Rd
OTRAS OPCIONES (estudios fase 2)	NO DISPONIBLE MONOCL/CARFILZ
KPd** DPd IPd (frágil)** → Si no se dispone de monocl/carfil/pom VCd, Vd, VMP	Rd Vd VCd VTd VMP

*Considerar el TAMO en pacientes que no lo hayan efectuado como parte de la primera línea o no hayan realizado mantenimiento post trasplante si la duración de la respuesta post trasplante fue > 24 meses o >36 meses con mantenimiento.

**Esquemas aún no aprobados en la Argentina, al momento de elaborar la guía

DKd: daratumumab, carfilzomib, dexametasona. **DPd:** daratumumab, pomalidomida, dexametasona.

DRd: daratumumab, lenalidomida, dexametasona. **DVd:** daratumumab, bortezomib, dexametasona.

EPd: elotuzumab, pomalidomida, dexametasona. **ERd:** elotuzumab, lenalidomida, dexametasona. **ICd:** ixazomib, ciclofosfamida, dexametasona. **IPd:** ixazomib, pomalidomida, dexametasona. **IRd:** ixazomib, lenalidomida, dexametasona. **IsaKd:** isatuximab, carfilzomib, dexametasona. **Isa PD** isatuximab, pomalidomida, dexametasona **KCd:** carfilzomib, ciclofosfamida, dexametasona. **Kd:** carfilzomib, dexametasona. **KPd:** carfilzomib, pomalidomida, dexametasona. **KRd:** carfilzomib, lenalidomida, dexametasona. **Rd:** lenalidomida, dexametasona. **VCd:** bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona. **Vd:** bortezomib, dexametasona. **VMP:** bortezomib, melfalán, prednisona. **VTd:** bortezomib, talidomida, dexametasona.

2- Segundas recaídas (y ulteriores)

La decisión del tratamiento se vuelve más compleja no sólo por las características que puede adoptar el mieloma, con plasmocitomas extramedulares o leucemia secundaria de CP, sino por la acumulación de toxicidades de tratamientos previos y la aparición de comorbilidades en el paciente.

SEGUNDA RECAÍDA
OPCIONES PREFERIDAS - ENSAYO CLÍNICO DISPONIBLE - CUALQUIER OPCIÓN DE LA TABLA 1 NO UTILIZADA PREVIAMENTE - OPCIONES 1A: Isa Pd** Dara Kd
OTRAS OPCIONES Dara Pd Elo Pd KPd - Si DARA/CARFIL/ELO no disponible: PCd Pd

DKd: daratumumab, carfilzomib, dexametasona. **DPd:** daratumumab, pomalidomida, dexametasona.
EPd: elotuzumab, pomalidomida, dexametasona. **IsaPd:** isatuximab, pomalidomida, dexametasona.
KPd: carfilzomib, pomalidomida, dexametasona. **PCd:** pomalidomida, ciclofosfamida, dexametasona.
Pd: pomalidomida, dexametasona. **DPCd:** daratumumab, pomalidomida, ciclofosfamida, dexametasona.
DPd: daratumumab, pomalidomida, dexametasona. **DRd:** daratumumab, lenalidomida, dexametasona.
DVd: daratumumab, bortezomib, dexametasona. **KPd:** carfilzomib, pomalidomida, dexametasona. **KRd:** carfilzomib, lenalidomida, dexametasona.

Existen combinaciones fuera de prospecto que incluyen Ixazomib como Ixazomib, ciclofosfamida, dexametasona e ixazomib, pomalidomida, dexametasona.

Se encuentran en estudio tratamientos anti BCMA (BiTES, belantamab mafodotin y CAR-T) y aprobados fuera del país venetoclax para recaídas con t(11;14) y selinexor asociado a bortezomib (SVd) para penta-refractarios.

3- Recaída como leucemia de células plasmáticas o con enfermedad extramedular.

Requieren el uso de quimioterapia: C-VAD o DK/DV/DVT-PACE o DCEP. De contar con células progenitoras puede consolidarse con un trasplante y deben seguir luego con mantenimiento.

4- El paciente primariamente refractario.

Puede beneficiarse del uso de quimioterapia

5- Consideraciones sobre el trasplante alogénico.

No representa una alternativa terapéutica curativa y no está definido su rol en el tratamiento del mieloma recaído. Eventualmente podrían ser elegibles pacientes jóvenes con enfermedad de mal pronóstico por FISH o leucemia de células plasmáticas, que ya hayan recibido un trasplante autólogo y que hayan logrado una remisión completa con la terapia de rescate.

6- Protocolos de investigación clínica.

Toda vez que se encuentre disponible debe ofrecerse al paciente su participación en ensayos clínicos.

Tratamiento de las complicaciones

Enfermedad ósea

El uso de bifosfonatos demostró reducir los eventos óseos en comparación con placebo

Iniciar los bifosfonatos (BF) en pacientes con MM sintomático independientemente de la presencia de lesiones óseas.

Pamidronato: 90 mg EV en infusión no menor de 2-4 hs. para minimizar el riesgo de daño renal. Se ha demostrado igual eficacia con pamidronato 30 mg EV. Esta dosis se recomienda especialmente en casos de insuficiencia renal, no debiendo administrarse con depuración menor a 30 ml/min. Ácido zoledrónico: 4 mg EV en infusión de 15-30 min. En pacientes con falla renal está indicado el uso denosumab.

Se recomienda:

- Infusiones mensuales por 2 años. Algunos expertos suspenderían la terapia después de 2 años para pacientes con RC, MBRP, RP, o EE sin enfermedad ósea activa. También hay trabajos que están evaluando su uso cada 3 meses.
- Salvo contraindicaciones, los BF deben asociarse a calcio y vitamina D3.
- Reiniciar en las recidivas en caso de recurrencia de enfermedad ósea.
- En los casos de osteoporosis o fracturas vertebrales que no se deben al mieloma, se deben administrar en dosis para la osteoporosis
- Evaluación odontológica y vigilancia mientras reciben BF.

Control del dolor:

El dolor óseo por lesiones líticas generalmente se controla con analgésicos en combinación con quimioterapia. Tener precaución con el uso de AINEs.

La radioterapia puede ser útil como control del dolor cuando las lesiones líticas son refractarias a la terapia sistémica (20 a 30 Gy en 5-10 fracciones).

Fracturas patológicas

Las fracturas de huesos largos requieren intervención ortopédica o quirúrgica seguida de radioterapia. Grandes lesiones osteolíticas con riesgo de fractura: debe considerarse una intervención ortopédica profiláctica. En colapsos vertebrales y dolor severo está indicada la vertebroplastia o cifoplastia.

Compresión de la médula espinal

Debe considerarse una emergencia médica, el tratamiento de elección consiste en altas dosis de corticoides EV y radioterapia. La cirugía descompresiva y estabilizadora se reserva para los casos de compresión medular por fractura vertebral o cuando no mejora el déficit neurológico con los tratamientos instituidos previamente, en cuyo caso la cirugía debe ser de urgencia.

Hipercalcemia

Se observa en 15% a 20% de los pacientes con MM al inicio. El diagnóstico de hipercalcemia se basa en el aumento del calcio iónico. También debe considerarse emergencia médica. El manejo incluye hidratación, preferentemente con solución salina isotónica más corticoides (dexametasona), diuréticos de asa como la furosemida para hipercalcemia leve (< 12 mg/dL). Para hipercalcemia moderada a severa (>12 y < 18 mg/dL), se puede agregar bifosfonatos (pamidronato, ácido zoledrónico). Si los pacientes son refractarios a bifosfonatos y se necesita reducción rápida del calcio, se puede utilizar calcitonina. Hipercalcemias extremadamente severas (> 18 mg/dL) pueden requerir, además hemodiálisis. Considerar denosumab en casos de insuficiencia renal.

Insuficiencia renal

La IR constituye un factor pronóstico desfavorable.

Se recomienda contar con una depuración de creatinina, y de una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) medida en ml/min/1.73 m².

Se sugiere en todos los pacientes con MM tomar medidas que minimicen el daño renal. Evitar nefrotóxicos (como aminoglucósidos y AINEs) e indicar una buena hidratación para mantener diuresis 3 lts/día.

La insuficiencia renal debido a nefropatía por cadenas livianas puede impactar en la elección del tratamiento inicial, es una urgencia que debe tratarse con dexametasona en altas dosis por cuatro días e iniciar un triplete que contenga un IP como el CyBorD.

Tabla 18. Ajuste de drogas con falla renal

Tabla. Modificaciones de dosis en mieloma múltiple con insuficiencia renal.					
Droga	Dep de creat >60 mL/min	Dep de creat 30-59 mL/min	Dep de creat 15-29 mL/min	Dep de creat <15 mL/min	En diálisis
Dexametasona	20-40 mg	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis
Melfalán	Oral 0.15-0.20 mg/kg/día 4-7 días Alta dosis 200mg/m ²	Oral 0.11-0.19 mg/kg/día 4-7 días Alta dosis 140mg/m ²	Oral 0.11-0.19 mg/kg/día 4-7 días Alta dosis 140mg/m ²	Oral 0.0175-0.125 mg/kg/día 4-7 días Alta dosis 140mg/m ²	Oral 0.0175-0.125 mg/kg/día 4-7 días Alta dosis 140mg/m ²
Ciclofosfamida	Acorde al esquema	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis
Doxorrubicina	Acorde al esquema	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis
Bortezomib	1.3mg/m ² días 1-4-8 y 11 o semanal	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis
Carfilzomib	20mg/m ² días 1 y 2 de ciclo 1 y luego 27 o 56 mg/m ² 8-9-15 y 16	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis
Ixazomib	4 mg días 1-8-15	4mg	3mg	3mg	3mg
Talidomida	50-200 mg día	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis
Lenalidomida	25 mg día	10 mg día. Puede aumentar a 15 mg día de no haber toxicidad	15 mg día por medio. Puede aumentar a 10 mg día de no haber toxicidad	5 mg día	5 mg día (el día que dializa tomarlo luego de la diálisis)
Pomalidomida	4 mg día	4 mg día	4 mg día	4 mg día	4 mg día
Daratumumab	16 mg/kg	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis
Elotuzumab	10 mg/kg	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis

Anemia

La evaluación inicial de la anemia debe incluir una búsqueda de causas comunes de anemia en pacientes sin mieloma (déficit de hierro o vitamínico). El tratamiento de la anemia asociada al mieloma dependerá de la severidad de la anemia, de la presencia de síntomas relacionados y si el paciente está recibiendo tratamiento quimioterápico activo.

Se debe iniciar tratamiento con EPO en pacientes sintomáticos con Hb <10 g/dL, y los niveles de Hb no deben ser > a 12 g/dL.

Discontinuar su uso si no responde en 8 semanas (aumento de Hb < 1-2 g/dL, luego de 8 semanas)

Se recomienda eritropoyetina recombinante humana: 40.000 UI por semana o darbepoetin: 300 mcg cada 2 o 3 semanas.

Tabla 19. Ajuste de dosis por toxicidad hematológica

Droga	PMN <1000/mm ³	PMN <500/mm ³	Plaquetas <30.000/mm ³
Lenalidomida tratamiento	Si fuera única toxicidad, suspender hasta PMN >1000. Con otra toxicidad realizar reducción dosis. Si nuevo recuento <1000, suspender hasta valor >1000 y reducir dosis.		Suspender tratamiento hasta recuento >30.000. Reiniciar dosis con menor. Ante nuevo descenso, descender a nivel inferior. No se debería indicar dosis < a 2.5 mg/día.
Lenalidomida mantenimiento		Suspender tratamiento hasta PMN >500. Reiniciar dosis con reducción. Si ya hubo reducción y la dosis es de 5 mg, recibir días 1-21 de ciclo 28 días.	Suspender tratamiento hasta recuento >30.000. Reiniciar dosis con reducción. Si ya hubo reducción y la dosis es de 5 mg, recibir días 1-21 de ciclo 28 días.
Pomalidomida	Asociado a fiebre suspender. Reiniciar con dosis más bajas (3 mg).	Suspender tratamiento Reiniciar con >1000, con dosis más bajas (3 mg). En caso de nuevo descenso, reanudar con >1000, con dosis 1 mg menos de la dosis previa.	Suspender tratamiento. Reiniciar con >50.000 con dosis más bajas (3 mg). En caso de nuevo descenso, reanudar con >50000, con dosis 1 mg menos de la dosis previa.
Bortezomib	Si en una dosis diaria el recuento es ≤ 750 (otro día diferente al día 1), el tratamiento. Si en un ciclo se interrumpen varias dosis (≥ 3 dosis durante la administración bisemanal o ≥ 2 dosis administración semanal), se debe reducir la dosis en 1 nivel		Aguardar tratamiento > 30.000 para inicio ciclo. Si en una dosis diaria el recuento es ≤ 30000 (otro día diferente al día 1), interrumpir el tratamiento. Si en un ciclo se interrumpen varias dosis (≥ 3 dosis durante la administración bisemanal o ≥ 2 dosis administración semanal), se debe reducir la dosis en 1 nivel
Carfilzomib		Suspender tratamiento, continuar con misma dosis al recuperar ≥500. Ante niveles posteriores <500 suspender y considerar reducir al nivel inferior de dosis	Suspender tratamiento si <10,000 o sangrado con trombocitopenia. Continuar con misma dosis si ≥10,000. Ante nuevo descenso, considerar reducir al nivel inferior
Ixazomib		Suspender IRD hasta recuento >500. Considerar G-CSF. Considerar reanudar misma dosis y ajustar lenalidomida. Ante nuevo descenso recuento <500, suspender y realizar ajuste de ixazomib.	Suspender IRD hasta recuento >30.000. Considerar reanudar misma dosis y ajustar lenalidomida. Ante nuevo descenso recuento <30.000, suspender y realizar ajuste de ixazomib.

Bortezomib, dosis inicial: 1.3 mg/m². Nivel-1: 1 mg/m². Nivel-2: 0.7 mg/m². Previo al inicio de un ciclo el recuento de plaquetas debe ser ≥ 70.000/mm³ y PMN ≥ 1.000/mm³.

Carfilzomib, dosis inicial es de 27 mg/m²: Nivel -1: 20 mg/m². Nivel -2: 15 mg/m². Si la toxicidad persiste suspenda carfilzomib.

Carfilzomib, dosis inicial es de 56 mg/m²: Nivel -1: 45 mg / m². Nivel -2: 36 mg / m². Nivel -3: 27 mg/m². Si la toxicidad persiste suspenda carfilzomib.

Ixazomib, dosis inicial 4 mg. Nivel -1: 3 mg. Nivel -2: 2.3 mg. Si no se tolera 2.3 mg, discontinuar tratamiento. Para inicio de tratamiento PMN ≥ 1.000/mm³ y recuento de plaquetas debe ser ≥ 75.000/mm³

Lenalidomida, dosis inicial 25 mg. Nivel-1: 15 mg. Nivel-2: 10 mg. Nivel-3: 5 mg. Dosis tratamiento, no se debe iniciar ciclo si PMN <1.000/mm³ o si recuento de plaquetas <50.000/mm³.

Lenalidomida, dosis de mantenimiento. El tratamiento se debe iniciar después de una recuperación

hematológica adecuada tras el TAMO en pacientes sin evidencia de progresión. No se debe iniciar si PMN $<1.000/\text{mm}^3$ o si recuento plaquetas $<75.000/\text{mm}^3$.

Pomalidomida, dosis inicial 4 mg. Nivel -1: 3 mg. Nivel -2: 2 mg. Iniciar ciclo con PMN $>1000/\text{mm}^3$ y plaquetas $>50.000/\text{mm}^3$.

Cardiotoxicidad

Los IP, en especial el carfilzomib, están asociados a un incremento de los efectos adversos cardíacos.

Para un manejo adecuado de los IP se recomienda:

- Evaluación cardiológica antes del comienzo del régimen terapéutico.
- Posible beneficio del uso de un ecocardiograma y biomarcadores cardíacos, como pro-BNP y troponina ultrasensible para el monitoreo de toxicidad.
- Control clínico de los pacientes en búsqueda de signos y/o síntomas de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica.
- Suspender el IP en caso de toxicidad grado 3-4 hasta su recuperación.
- Considerar reiniciarlos con reducción de un nivel luego de una adecuada evaluación del perfil de riesgo beneficio.
- Ajuste de líquidos/hidratación de acuerdo al riesgo de falla cardíaca.

Tener en cuenta:

- Antes de iniciar la infusión con carfilzomib se debe controlar la presión arterial. No administrar si la PA es $>$ a 140/80.
- Aun sin anormalidades medibles cardio-pulmonares, el 25% de los pacientes pueden manifestar disnea leve-moderada autolimitada después de la infusión de carfilzomib.
- Hay un incrementado riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes con historia previa de enfermedad cardíaca leve y en los >75 años.

Complicaciones neurológicas

Compresión de la médula espinal: evaluar descompresión quirúrgica e indicar dexametasona alta dosis. Pueden tener compresión de raíces nerviosas, plasmocitoma intracraneal, leptomeningitis, neuropatía periférica y alteración del nivel de conciencia. Ésta última puede estar causada por hipercalcemia, uremia, síndrome de hiperviscosidad, plasmocitoma intracraneal y encefalopatía hiperamoniémica.

Neuropatía periférica

Puede ser secundaria a la propia enfermedad o relacionada al tratamiento. Cerca de un 20% presenta al momento del diagnóstico y hasta un 75% puede presentarla durante el tratamiento, principalmente con talidomida y bortezomib.

La neuropatía asociada con MM es principalmente sensitiva o sensitivo-motora, y los síntomas son predominantemente simétricos, incluyendo parestesia, entumecimiento, sensación de ardor y debilidad, habitualmente leve, pero en raras ocasiones pueden ser graves.

Talidomida produce PNP sensorial dosis-dependiente. Usualmente es irreversible, por lo que cuando un paciente comienza con hipoestesia o parestesia se debe reducir la dosis o discontinuar la droga, además de hacer seguimiento neurológico cuidadoso.

Bortezomib también provoca PNP sensorial, pero se agrega dolor neuropático y es generalmente reversible al bajar o discontinuar la droga. Puede haber también presentaciones atípicas, como proximales o motoras. Por ello conviene seguir las siguientes recomendaciones:

- PNP por talidomida: para PNP grado 1, no se requieren ajustes de dosis. Para grado 2, reducir dosis en 50%. Para grado 3, interrumpir la droga hasta que la PNP revierta a por lo menos, grado 1.
- PNP por bortezomib: para dolor neuropático grado 1 y para PNP sensorial grado 2, reducir dosis a 1,0 mg/m². Para dolor neuropático grado 2 o PNP grado 3 se debe interrumpir la droga hasta que todo revierta a grado 1 o menos y entonces retomar con dosis de 0,7 mg/m². Para PNP grado 4, discontinuar el agente.

Otra variante de estas recomendaciones consiste en espaciar las dosis de bortezomib (aplicaciones semanales). La vía de aplicación subcutánea logró disminuir su frecuencia.

Complicaciones infecciosas

Son una causa importante de morbi-mortalidad. Se sugiere realizar serologías virales al momento del

diagnóstico previo al tratamiento (HIV, HCV, HBV)

Las causas más frecuentes de infección en pacientes con MM son *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae*, bacilos gramnegativos y virus (influenza y herpes zoster).

Produciéndose principalmente cuadros infecciosos respiratorios y urinarios.

El riesgo de infección es particularmente alto en los 2 o 3 primeros meses de comenzado el tratamiento, por ello se deben iniciar algunas medidas profilácticas en esa etapa. Se recomienda el uso de antibióticos profilácticos como quinolonas (según política de cada centro), SMZ/TMP (en los que inician corticoides en dosis altas) y aciclovir (en especial en los que reciben IP y Ac monoclonales, ya que la reactivación de varicela zoster es una complicación frecuente en estos pacientes. Dosis 400 mg cada 12 hs (en pacientes con función renal normal).

Debe realizarse la inmunización con vacunas antineumocócica y antiinfluenza. El uso profiláctico de inmunoglobulinas IV tiene indicación en aquellos pacientes que presentan infecciones severas a repetición asociada con hipogammaglobulinemia. Los pacientes neutropénicos post quimioterapia pueden recibir G-CSF.

Síndrome de hiperviscosidad

Se puede presentar ocasionalmente. Se caracteriza por sangrado oronasal, visión borrosa, síntomas neurológicos, confusión y falla cardíaca. La medida de la viscosidad sérica no se correlaciona con los síntomas o con los hallazgos clínicos. Si el paciente está sintomático, la plasmaféresis mejora rápidamente los síntomas y debe ser realizada independientemente del nivel de viscosidad en forma conjunta con el inicio de la quimioterapia.

Complicaciones trombóticas

El propio mieloma, las terapias anti-mieloma, infecciones, antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), inmovilidad, obesidad, paraplejía, tratamiento con EPO, comorbilidades, deshidratación e insuficiencia renal son factores importantes para el desarrollo del ETV.

La incidencia de ETV durante primera línea de tratamiento es del 1% al 2% con terapias convencionales y se duplica con el uso de doxorubicina u otros agentes quimioterapéuticos, mientras que el uso de IMiDs en combinación con dexametasona o agentes produce un riesgo de ETV de hasta el 70% en ausencia de anticoagulación. Como agentes profilácticos se han demostrado eficaces HBPM, AAS y warfarina/acenocumarol a dosis plenas.

Recomendaciones

Administrar AAS a bajas dosis (81-100 mg) a pacientes de riesgo bajo o estándar (sin o con sólo 1 factor de riesgo como hiperviscosidad, antecedentes personales o familiares de TEV, obesidad (índice de masa corporal ≥ 30), comorbilidades: cardíaca, diabetes, IR, crónica enfermedad inflamatoria, inmovilidad, trombofilias, presencia concomitante de trastornos mieloproliferativos, hemoglobinopatías, cirugía reciente (dentro de 6 semanas), fármacos: EPO, terapia de remplazo hormonal, tamoxifeno / estilbestrol, doxorubicina, esteroides a altas dosis (≥ 480 mg de dexametasona / mes)).

Administrar HBPM a dosis profilácticas a pacientes de alto riesgo (≥ 2 factores de riesgo), al menos durante los primeros 4 ciclos de tratamiento y, posteriormente, si el riesgo disminuye, cambiar a AAS durante el resto del tratamiento. Es necesario ajustar la dosis de HBPM en función de la depuración de creatinina para evitar sobredosificación y posibles complicaciones hemorrágicas.

Mantener la anticoagulación en pacientes que estuvieran anticoagulados por otro motivo, vigilando que estén en niveles adecuados.

Si el paciente presenta trombocitopenia, ($< 50 \times 10^9/L$ plaquetas), valorar el beneficio de la anticoagulación y el riesgo de sangrado para mantenerla junto con soporte transfusional, o bien, retirar la anticoagulación hasta la recuperación de plaquetas.

Bibliografía

- Multiple mieloma treatment strategies: update following recent congresses. *Oncologist*. 2012; 17(5):592-606
- Berensen JR. Updates in the treatment of multiple mieloma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012; 10:667-9
- Bianchi G, Richardson PG, Anderson KC. Best treatment strategies in high risk multiple mieloma: Navi-

- gating a grey área. *J Clin Oncol* 2014;32: 2125-32.
- Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A et al; International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood* 2011; 117:6063-73.
 - Corre J, Munshi NC, Avet-Loiseau H. Risk factors in multiple myeloma: is it time for a revision? *Blood* 2021; 137: 16-19.
 - Dimopoulos MA, P Moreau, E Terpos et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* . 2021 Mar;32(3):309-322. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014. Epub 2021 Feb 3.
 - Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, et al. Therapy for relapsed multiple myeloma: Guidelines from the Mayo Stratification for Myeloma and risk-adapted therapy. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 578-98.
 - Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2014; 99: 232-42.
 - Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood* 2018; 131: 301-10.
 - Femand Jean Paul, Frank Bridoux, Angela Dispenzieri, et al; Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 2018;132(14):1478-85.
 - Gertz M, Dingli D. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Blood* 2014; 124: 882-90.
 - Kumar S, Callander N, Adekola K. NCCN guidelines versión 7.2021. Multiple myeloma.
 - Ludwig H, Avet-Loiseau H, Bladé J, et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses. *Oncologist* 2012; 17: 592-606.
 - Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, et al; International Myeloma Working Group. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* 2012; 119: 3003-15.
 - Mateos MV. How to maintain patients on long-term therapy: understanding the profile and kinetics of adverse events. *Leuk Res* 2012; 36 Suppl 1: S35-43.
 - Moreau P, Richardson PG, Cavo M, et al. Proteasome inhibitors in multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2012; 120: 947-59.
 - Moreau P, Cavo M, Sonneveld P. Combination of International Scoring System 3, high lactate dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) identifies patients with multiple myeloma (MM) treated with front-line autologous stem-cell transplantation at high risk of early MM progression-related death. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2173-80.
 - Moreau P, Kumar S, San Miguel J y col. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2021 Mar; 22(3):e105-e118.
 - Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011;364: 1046-60.
 - Palumbo, A, Rajkumar, SV, San Miguel JF et al. International Myeloma Working Group Consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014; 32: 587-600.
 - Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2020; 95: 548-567.
 - Ronald S. Go and S. Vincent Rajkumar. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2018;131(2):163-73.
 - San-Miguel JF. Consolidation therapy in myeloma: a consolidated approach? *Blood* 2012; 120: 2-3.
 - Shah N, Lonial S. Evidence-based mini-review: treatment options for patients with relapsed/refractory myeloma previously treated with novel agents, and high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010:310-3.
 - 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: 2955-62.
 - Sonneveld P. Management of multiple myeloma in the relapsed/refractory patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 2017: 508-17.
 - Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, et al. A high-risk, double-hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia* 2019; 33: 159-70.

Síndrome de POEMS

(*Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes*)

Introducción

El síndrome de POEMS se caracteriza por la presencia de una discrasia de células plasmáticas, neuropatía periférica y uno o más de las siguientes características: mieloma con lesiones óseas escleróticas, enfermedad de Castleman, aumento de los niveles séricos de VEGF (*vascular endothelial growth factor*), organomegalia, endocrinopatía, edema, alteraciones en la piel y edema de papila.

El síndrome de POEMS es muy poco frecuente. La mayoría de los pacientes se presentan en la 5ª y 6ª décadas de la vida. Su causa es desconocida. Este síndrome se caracteriza por la sobreproducción crónica de citoquinas proinflamatorias (IL 1 β , TNF alfa, IL 6) y otras citoquinas como el VEGF, lo cual podría tener un rol en las manifestaciones clínicas de esta enfermedad.

Características clínicas y criterios diagnósticos:

Las manifestaciones clínicas son variadas. Por definición, todos los pacientes deben tener dos criterios obligatorios más al menos un criterio mayor, y más al menos un criterio menor. Casi siempre está implicada la cadena liviana lambda. En base a la frecuencia de presentación estas características se han clasificado en: obligatorias, mayores y menores.

Síndrome de POEMS - Manifestaciones clínicas		
Obligatorias	Mayores	Menores
<ul style="list-style-type: none"> • Trastorno clonal de las células plasmáticas • Neuropatías 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones óseas osteoscleróticas • Aumento de los niveles de VEGF sérico • Enfermedad de Castleman 	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones endócrinas • Alteraciones cutáneas • Organomegalia • Trombocitosis/policitemia • Sobrecarga de volumen (edemas) • Edema de papilas

Todos los pacientes deben tener evidencia de un trastorno clonal de las células plasmáticas, ya sea mediante una inmunoelectroforesis en sangre u orina, inmunomarcación o citometría de flujo en médula ósea o ganglios en el caso de enfermedad de Castleman, presente en el 15% de los pacientes.

Neuropatía periférica. Suele comenzar como una neuropatía sensitiva e involucrar posteriormente la parte motora. Es distal, simétrica, invalidante y progresiva con un compromiso proximal gradual. Más de la mitad de los pacientes tienen debilidad. No son frecuentes las manifestaciones autonómicas.

Lesiones esclerosas óseas son detectables por radiografía convencional. Puede ser una lesión solitaria o múltiple y en el 50% de los casos hay también lesiones líticas. La tomografía y el centellograma óseo son más sensibles.

Los niveles de VEGF no siempre están accesibles en la práctica clínica. Se considera significativo un valor al menos cuatro veces por arriba del rango normal del laboratorio.

Alteraciones endócrinas al momento del diagnóstico: 66% de los pacientes, también pueden desarrollarse durante el curso de la enfermedad. Las más frecuentes son el hipogonadismo, hiperprolactinemia y ginecomastia, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus e hiperparatiroidismo. Dada la alta prevalencia del hipotiroidismo y la diabetes mellitus en la población general, estas dos manifestaciones no se consideran criterios menores para el diagnóstico de POEMS.

Alteraciones cutáneas: 66% de los pacientes. Las más comunes son la hiperpigmentación, hipertrichosis, acrocianosis, plétora, los hemangiomas y las telangiectasias. También pueden verse lesiones esclerodérmicas, Raynaud y uñas blancas.

Organomegalia (hepatomegalia, esplenomegalia o adenomegalias) (50%). Las biopsias de las adenopatías en estos pacientes suelen mostrar cambios reactivos o enfermedad de Castleman.

Diagnóstico

Es necesario un alto índice de sospecha clínica para diagnosticar este síndrome. Se recomiendan los siguientes estudios:

- Historia clínica
- Examen físico completo con fondo de ojo
- Examen neurológico con evaluación de la neuropatía
- Hemograma con plaquetas
- Proteinograma
- Inmunoelectroforesis en suero y orina
- Chequeo óseo radiográfico
- TAC ósea en caso de un examen radiográfico normal o indeterminado
- Biopsia de médula ósea
- Evaluación endocrinológica
- Examen funcional respiratorio y ecodoppler cardíaco si el paciente tiene síntomas respiratorios.

Biopsia de médula ósea

La biopsia de médula ósea muchas veces no es diagnóstica, mostrando una médula hiper celular de aspecto reactivo o normal. Menos del 15% de los pacientes tienen más de 10% de plasmocitos en la médula ósea. En la mayoría de los pacientes se puede demostrar por inmunohistoquímica la presencia de un proceso proliferativo clonal de plasmocitos con cadenas livianas lambda.

Estudio citogenético y FISH

Los pacientes presentan las mismas alteraciones citogenéticas y citomoleculares que las observadas en otros desórdenes a células plasmáticas (Bryce et al, 2008; Kang et al, 2013)

Tabla 1. Frecuencia de anomalías citogenéticas en POEMS

Anomalía	Frecuencia (%)
- t(11;14)(q13;q32)	10-25
- del 13q	25-30
- ganancia 1q21	20
- hiperdiploidía	13
- t(4;14)(p16;q32)	15
- del 17p	0

Diagnósticos diferenciales

- Mieloma múltiple
- Plasmocitoma solitario
- MGUS
- Macroglobulinemia de Waldenström
- Amiloidosis primaria
- Crioglobulinemia
- CIDP

Tratamiento

Se sugiere el control clínico de estos casos hasta el desarrollo de los síntomas características, excepto pacientes muy sintomáticos.

Enfermedad ósea localizada (1-3 lesiones) sin evidencia de compromiso de MO: radioterapia (40-50 Gy en campo comprometido).

Progresión de la enfermedad: evaluar tratamiento sistémico incluyendo trasplante.

Enfermedad ósea diseminada, compromiso de médula ósea o neuropatía rápidamente progresiva: quimioterapia y eventual trasplante de médula ósea similar a los protocolos usados para mieloma múltiple.

Los esquemas utilizados en estos pacientes incluyen:

- Tratamientos con lenalidomida

- Tratamientos con talidomida
- Tratamientos con bortezomib
- Melfalán - dexametasona
- Melfalán - prednisona

Se recomienda el trasplante autólogo de médula ósea para los pacientes elegibles para trasplante con lesiones óseas diseminadas o neuropatía rápidamente progresiva. Prácticamente la totalidad de los pacientes presenta mejoría clínica con este tratamiento.

Evaluación de la respuesta

Los objetivos del tratamiento son:

- Estabilizar y revertir la disfunción orgánica
- Eliminar el clon de células plasmáticas malignas. Evaluación de respuesta:
- Niveles de paraproteína sérica
- Niveles de VEGF (si están disponibles en el laboratorio)
- Estudios por imágenes
- Respuesta clínica

Si bien no hay criterios universales de respuesta para POEMS, desde el punto de vista hematológico se usan en general los mismos criterios de respuesta que para el mieloma múltiple.

Pronóstico

El síndrome de POEMS tiene una evolución crónica y la mayoría de los pacientes tienen sobrevividas más prolongadas que los pacientes con mieloma múltiple. La sobrevivida media es de aproximadamente 13 años, siendo significativamente menor en los pacientes con sobrecarga de volumen (2-7 años).

La mayoría de los pacientes tienen una enfermedad de curso crónico con neuropatía progresiva invalidante y mueren de infecciones o complicaciones asociadas a la postración.

Bibliografía

- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003; 101:2496.
- D'Souza A, Hayman SR, Buadi F et al. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood*. 2011; 118:4663.
- Shibuya K, Misawa S, Horikoshi T et al. Detection of bone lesions by CT in POEMS syndrome. *Intern Med*. 2011; 50:1393.
- D'Souza A, Lacy M, Gertz M et al. Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience. *Blood*. 2012; 120:56.
- Dao LN, Hanson CA, Dispenzieri A et al. Bone marrow histopathology in POEMS syndrome: a distinctive combination of plasma cell, lymphoid, and myeloid findings in 87 patients. *Blood*. 2011; 117:6438.
- Gandhi GY, Basu R, Dispenzieri A et al. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82:836.
- Miest RY, Comfere NI, Dispenzieri A et al. Cutaneous manifestations in patients with POEMS syndrome. *Int J Dermatol*. 2013; 52:1349.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009; 23:3.
- Dispenzieri A. How I treat POEMS syndrome. *Blood*. 2012; 119:5650.
- Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K et al. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 6:CD006828.
- Bryce AH, Ketterling RP, Gertz MA et al. A novel report of *cig*-FISH and cytogenetics in POEMS syndrome. *Am J Hematol*. 2008; 83: 840-1.
- Kang WY, Shen KN, Duan MH et al. 14q32 translocations and 13q14 deletions are common cytogenetic abnormalities in POEMS syndrome. *Eur J Haematol*. 2013; 91: 490-6.

Amiloidosis - AL

La amiloidosis es una enfermedad caracterizada por el plegamiento incorrecto y la agregación de proteínas autólogas que se depositan en los tejidos en forma de fibrillas amiloides.

El depósito de amiloide puede ser sistémico o localizado, como en las amiloidosis cerebrales, siendo la enfermedad de Alzheimer la más frecuente; y en la amiloidosis de cadena liviana localizada, que afecta principalmente a las vías respiratorias, la piel y el tracto urinario, que generalmente no requiere terapia sistémica. La amiloidosis de la cadena liviana (AL), representa la forma más común de amiloidosis sistémica, es causada por un clon de células plasmáticas generalmente pequeño (aproximadamente en el 50% de los casos la infiltración de la médula ósea es menor al 10%), pero también puede ser causado por la asociación con Macroglobulinemia de Waldenström (cadena IgM) y en muchos menor medida por LLC. La supervivencia (SV) está determinada principalmente por la severidad de la afectación cardíaca.

El diagnóstico requiere de tecnología adecuada, disponible en los centros de referencia, para la tipificación del tipo de amiloide.

La disponibilidad de biomarcadores precisos de daño de órgano blanco presintomático puede ayudar a identificar pacientes con MGUS y relación de cadenas livianas libres alterada, que son potenciales candidatos a desarrollar amiloidosis AL antes de que se conviertan en sintomáticos; y así reducir las demoras en el diagnóstico y mejorar la sobrevida.

Las formas más comunes de amiloidosis sistémica se enumeran en la (Tabla 1).

Tabla 1. Formas de amiloidosis

Tipos más comunes de amiloidosis			
Subtipo de Amiloidosis	Proteína Precursora	Hereditaria/adquirida	
AL	Cadenas livianas libres proteína monoclonal	Adquirida	78%
ATTRm	Transtiretina mutada	Hereditaria	7%
ATTRwt (previo Amiloidosis Senil)	Transtiretina No mutada	Adquirida	6%
AA	Apolipoproteína SAA	Adquirida	3%
AApoAL	Apolipoproteína AL mutada	Hereditaria	3%
ALECT2	Factor Quimiotáctico 2 de leucocitos	Desconocida	3%

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis AL son habitualmente poco específicas y dependen del número y extensión de los órganos comprometidos. En el 80% de los casos la cadena liviana involucrada es lambda, y la enfermedad puede comprometer cualquier órgano vital a excepción del cerebro. Los síntomas más comunes asociados a la enfermedad son: pérdida de peso, fatiga, edema y disnea de esfuerzo.

La pérdida de peso, puede presentarse independientemente de la diarrea o vómitos, aunque puede ser el resultado de la falla cardíaca progresiva. Los mareos y el síncope ortostático son frecuentes y pueden ser el resultado de la reducción del volumen intravascular debido a la hipoalbuminemia, el uso de diuréticos y la falla autonómica.

Los órganos afectados con mayor frecuencia son: corazón (75%), riñón (proteinuria posiblemente evolucionando a insuficiencia renal, 65%), tejidos blandos (15%), hígado (15%), sistema nervioso periférico y / o autónomo (10%), tracto gastrointestinal (5%).

Compromiso cardíaco: es el factor pronóstico más importante y ocurre en el 75% de los pacientes. Se presentan con fatiga, disnea de ejercicio, edemas periféricos, ingurgitación yugular y derrame pleural. También pueden presentarse con arritmias, que potencialmente pueden provocar muerte súbita o síncope, y raramente con infarto de miocardio debido al depósito de amiloide en las arteriolas coronarias.

El daño miocárdico provocado por las cadenas livianas amiloidogénicas genera elevación del NT-proBNP. En el ECG se puede evidenciar bajo voltaje en las derivaciones de los miembros (<0.5 mV, en 46 al 70%), un patrón de pseudo-infarto con pobre progresión de ondas R en las derivaciones precordiales (47%), y fibrilación auricular.

El ecocardiograma puede demostrar engrosamiento de las paredes del ventrículo izquierdo y del septum interventricular. Estos hallazgos reflejan que la amiloidosis cardíaca es predominantemente una enfermedad diastólica, que se manifiesta como una miocardiopatía restrictiva con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección conservada.

El patrón oro para diagnosticar el compromiso cardíaco es la biopsia endomiocárdica, aunque técnicas por imagen no invasivas pueden remplazarla. En la resonancia magnética cardíaca el realce tardío de gadolinio ha demostrado ser altamente sensible (80-100%) con un valor predictivo negativo de 85-100%, mientras que la especificidad y el valor predictivo positivo son 80-94% y 81-92% respectivamente.

El centellograma con Tc-99m con pirofosfato es negativo en el 95% de los casos de AL con afectación cardíaca.

Compromiso renal: ocurre en el 58% de los pacientes y habitualmente se presenta con proteinuria no selectiva o síndrome nefrótico; edemas periféricos, anasarca, orina espumosa o síntomas de uremia. Las pruebas de laboratorio pueden evidenciar niveles elevados de lípidos, hipoalbuminemia y proteinuria no selectiva. La ecografía o tomografía computada muestran riñones aumentados de tamaño.

Compromiso gastrointestinal: puede manifestarse a través de constipación, diarrea, saciedad precoz, sangrado gastrointestinal, acidez, náuseas o vómitos, debido a gastroparesia, y pérdida de peso. Las técnicas por imágenes pueden demostrar esófago dilatado y signos de decremento de la peristalsis, así como engrosamiento parietal del estómago e intestino delgado.

Compromiso nervioso: la neuropatía periférica mixta sensitivo-motora (20%) y la neuropatía autonómica (15%) son características prominentes de la amiloidosis AL. Los síntomas frecuentes son entumecimiento, parestesias y dolor, resultado del compromiso de nervios periféricos, especialmente del nervio mediano en el túnel del carpo. Síntomas de disfunción intestinal o vesical e hipotensión ortostática son producto del daño del sistema nervioso autonómico. Los pacientes con síntomas neurológicos deben ser evaluados con electromiograma, teniendo en cuenta que el estudio puede resultar normal debido a que la neuropatía es más frecuentemente por un daño de fibras nerviosas pequeñas no mielinizadas.

Compromiso de tejidos blandos: pueden presentarse con macroglosia, ronquera, disartria, apnea obstructiva del sueño, púrpura periorbitaria que habitualmente sucede luego de un trauma menor o esfuerzo físico, agrandamiento de glándulas submaxilares, xerostomía y compromiso periarticular que causa el signo de la hombrera (agrandamiento de la porción anterior del hombro debido a acumulación de líquido en la articulación glenohumeral o a infiltración amiloide de la membrana sinovial y estructuras que la rodean).

La claudicación mandibular (dolor durante la masticación) refleja el depósito de amiloide vascular. El síndrome del túnel carpiano puede preceder al diagnóstico de amiloidosis AL por años (rango de 1 mes a 9.3 años) y ser bilateral.

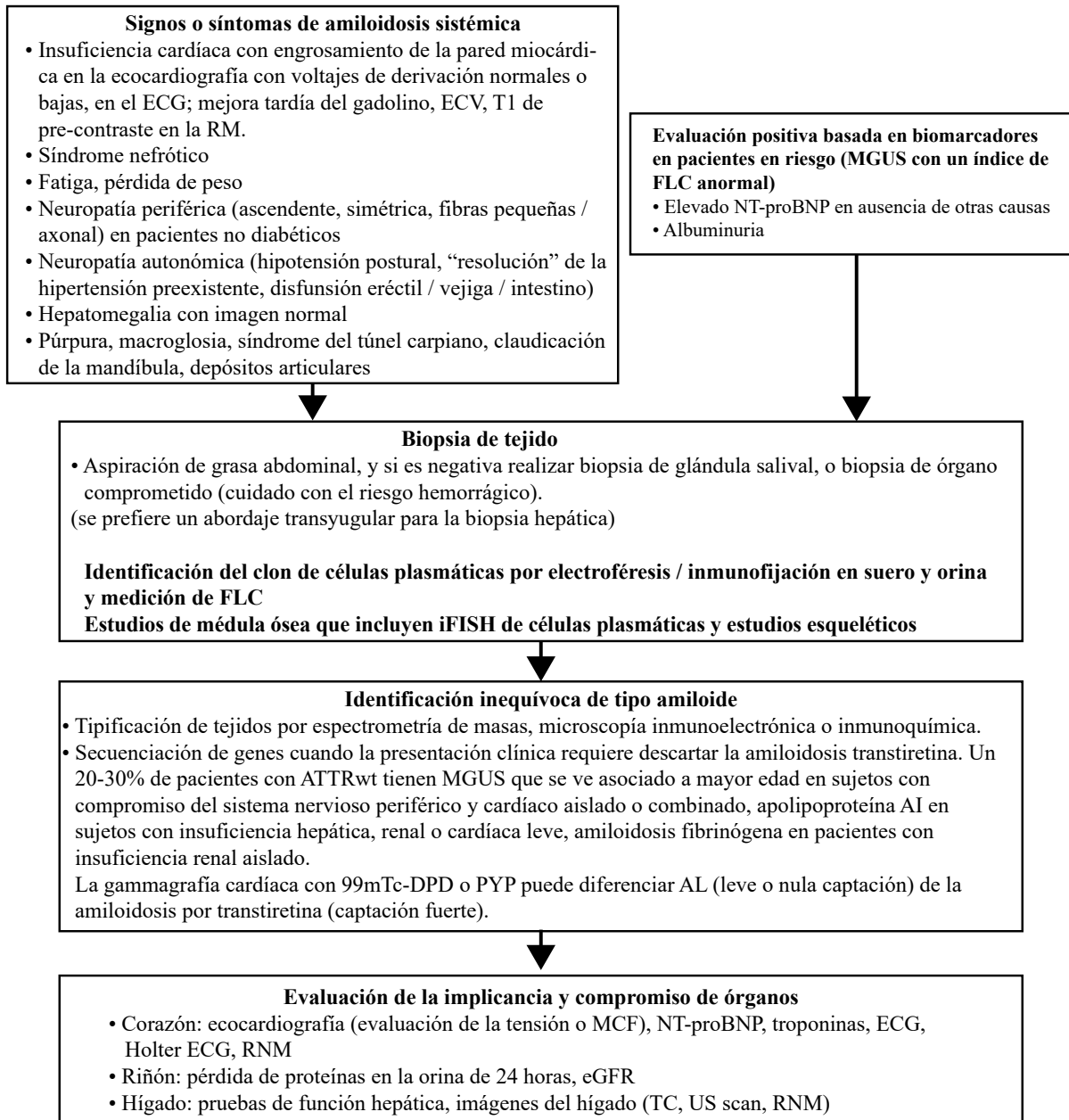
Anomalías en la coagulación: la amiloidosis AL puede asociarse a diátesis hemorrágica. En un estudio retrospectivo de 337 pacientes se reportó sangrado anormal y pruebas anormales de coagulación en el 28 y 51% respectivamente. Se encontró valores subnormales de actividad del factor X. Los mecanismos propuestos incluyen deficiencia del factor X debido a unión a fibrillas de amiloide, menor síntesis de factores de la coagulación por enfermedad hepática avanzada y enfermedad de von Willebrand adquirida. Sin embargo, algunos pacientes con sangrado anormal no presentaron alteración en las pruebas de coagulación, en dichos casos debe sospecharse infiltración amiloide de los vasos sanguíneos.

En un 5-7% de los pacientes, la amiloidosis AL se asocia a un linfoma linfoplasmocítico subyacente secretor de IgM con mutación de MYD88.

Diagnóstico

El diagnóstico de amiloidosis AL es habitualmente tardío, en el 40% de los pacientes se realiza más de un año después del comienzo de los síntomas. Como consecuencia una alta proporción de pacientes (aproximadamente el 25%) se presentan con daño cardíaco avanzado e irreversible y fallecen dentro de los 12 meses de realizado el diagnóstico. Ver cuadro 1.

Cuadro 1



El diagnóstico de amiloidosis AL de acuerdo al *International Society of Amyloidosis* (ISA) requiere de la presencia de los siguientes cuatro criterios:

- 1- Presencia de un síndrome sistémico vinculado a amiloide.
- 2- Presencia de amiloide en algún tejido demostrado a través de la tinción de rojo Congo.
- 3- Evidencia que el amiloide es vinculable a cadenas livianas, establecido por evaluación directa del mismo, utilizando análisis proteómico basado en espectrometría de masa o microscopía inmunoelectrónica.
- 4- Evidencia de un desorden proliferativo monoclonal de células plasmáticas (proteína monoclonal sérica o urinaria, relación de cadenas livianas libres anormal, o células plasmáticas anormales en la médula ósea).

Anomalías cromosómicas

El FISH es pronóstico en amiloidosis AL sin tratamiento y debe guiar decisiones terapéuticas.

Las anomalías genéticas más frecuentes en amiloidosis AL son: t(11;14) (50%); monosomía 13/del13q (36%); y trisomías (26%).

Los pacientes con t(11;14) tienen menor tasa de respuesta y menor supervivencia global cuando se tratan con

bortezomib, y deben ser considerados candidatos a TAMO con dosis estándar de melfalán.

Las trisomías se asocian a menor supervivencia global, alcanzando significancia estadística sólo en pacientes tratados con melfalán.

Las t(4;14) y t(14;16), representan el 3 y 4% de los casos respectivamente. La frecuencia de la del(17p) es del 3%. Estas tres alteraciones genéticas que son de alto riesgo en mieloma múltiple, no confieren pronóstico adverso en pacientes tratados con bortezomib. Las ganancias de 1q21 se encuentran en el 20% de los pacientes, no confieren mal pronóstico en pacientes tratados con bortezomib.

Tabla 2. Anomalías cromosómicas.

Anomalía	Frecuencia (%)
t(11;14)(q13;q32)	38-55
del13q	21-42
ganancia 1 q21	19-21
hiperdiploidía	4-11
t(4;14)(p16;q32)	3-4
t(14;16)(Q32;Q23)	2-3
del 17p	0-1

Estratificación pronóstica y evaluación de riesgos

La supervivencia depende de dos factores principales: la extensión del daño cardíaco y la carga/biología de las células plasmáticas. (Tabla 3)

Las concentraciones séricas de NT-proBNP se ven influenciadas por la función renal, por lo que deben utilizarse los niveles de BNP séricos en pacientes con bajo filtrado glomerular (<30 ml/min por 1.73 m²). Los sistemas de estadificación validados actuales para la amiloidosis AL se muestran en la (Tabla 4). Recientemente se ha validado un sistema de estadificación para la afectación renal, basado en la tasa de filtración glomerular estimado (eGFR) y proteinuria, que puede predecir el riesgo de diálisis.

Un sistema de estadificación específico que combina la afectación hepática y la neuropatía se han diseñado para la amiloidosis AL causada por clones que producen IgM, una entidad clínica distinta caracterizada por una afectación cardíaca menos frecuente y una afectación del sistema nervioso periférico más frecuente.

Tabla 3

El pronóstico en función de la afectación de órganos y la carga de células plasmáticas / biología	
Daño del órgano	Carga de células plasmáticas/biología
NT-proBNP, troponina	Inmunoglobulina sérica FLC
PS, clase NYHA, síncope por esfuerzo	Carga de células plasmáticas
Presión arterial sistólica <100 mmHg	Citogenética
Fosfatasa alcalina, bilirrubina, malabsorción	Respuesta hematológica profunda
Creatinina, proteína de la orina	

FLC= cadena ligera libre; NT-proBNP= péptido natriurético cerebral N-terminal; NYHA= Asociación de Corazón de Nueva York; PS= estado de rendimiento.

Tabla 4

Sistemas de estadificación	Marcadores y umbrales	Estadios
Mayo Clinic estándar	<ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP > 332 ng/L • cTnT > 0.035 ng/mL (o cTn-I > 0.01 ng/mL) 	I. No hay marcadores por encima del corte II. Un marcador por encima del corte III. Ambos marcadores por encima del corte
Estadificación Europea de Compromiso Cardíaco Avanzado	Mayo Clinic Standard Stage III plus <ul style="list-style-type: none"> • BP sistólica < 100 mmHg • NT-proBNP > 8500 ng/L 	a. No hay factores de alto riesgo b. Un factor de alto riesgo c. Dos factores de alto riesgo
Mayo Clinic Revisado / Actualizado	<ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP > 1800 ng/L • cTnT > 0.25 ng/mL • dFLC > 180 mg/L* 	I. No hay marcadores por encima del corte II. Un marcador por encima del corte III. Dos marcadores por encima del corte IV. Tres marcadores por encima del corte
Renal	eGFR < 50 ml/min por 1,73 m ² Proteinuria > 5 g/24h	I. Tanto eGFR arriba como proteinuria debajo de los puntos de corte II. eGFR por debajo o proteinuria por encima de los puntos de corte III. Tanto eGFR por debajo como proteinuria por encima de los puntos de corte

cTn, troponina cardíaca; *dFLC*, diferencia entre cadena ligera libre circulante implicada (amiloidogénica) y no involucrada; *eGFR*, tasa de filtración glomerular estimada; *NT-proBNP*, N terminal péptido pro-natriurético tipo B.

Impacto pronóstico de las cadenas ligeras libres de inmunoglobulina en suero y de la carga de células plasmáticas y su biología

Las cadenas ligeras libres (FLC) de inmunoglobulina sérica son pronósticas y se incorporaron al sistema de estadificación de la amiloidosis AL de mayo 2012 (Tabla 5).

El tratamiento de la amiloidosis AL se dirige a una reducción de las cadenas ligeras libres involucradas a menos de 4 mg/dL como objetivo deseado de la terapia, y el fracaso para alcanzar este nivel puede provocar un cambio de terapia en algunos pacientes. Esto también se agrega a la valoración de la respuesta del órgano comprometido (Tabla 6)

Recientemente, se demostró que los pacientes con más de 10% de plasmocitosis en médula ósea, independientemente del CRAB (C - calcio elevado, R - disfunción renal, A - anemia o B - lesiones óseas) obtienen resultados inferiores en comparación con pacientes con 10% o menos de células plasmáticas en médula ósea y ahora se considera que tienen amiloidosis AL con MM. Se ha demostrado que el punto de corte del 10% afecta notablemente el pronóstico independiente de la cadena liviana libre de inmunoglobulina sérica y los biomarcadores cardíacos. A pesar de la irregularidad de la infiltración, el uso de la estimación de la plasmocitosis de la médula ósea parece ser un marcador pronóstico valioso y se puede usar para seleccionar pacientes que necesitan terapia de inducción antes del trasplante autólogo de células madre (TAMO). También se ha demostrado que otras características de las células plasmáticas, como la tasa de proliferación y FISH, son pronósticas, especialmente la translocación t(11; 14), que se asocia con una supervivencia inferior.

Impacto pronóstico de la respuesta cardíaca y respuesta hematológica

Aunque las respuestas cardíacas pueden documentarse mediante ecocardiografía, estas respuestas son lentas y relativamente poco frecuentes.

Las respuestas de los órganos pueden ocurrir con una respuesta hematológica parcial hasta en un 30% a 56% de los pacientes, y la supervivencia mejora notablemente en los pacientes que logran una respuesta parcial comparada con ninguna respuesta hematológica.

El consenso es conseguir al menos a una VGPR (diferencia entre los niveles de cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas séricas involucradas y no involucradas [dFLC], < 4 mg / dL) o al menos una reducción del 90% en la dFLC. En la actualidad, el pilar del tratamiento es la destrucción del clon de células plasmáticas subyacente, que, a su vez, reduce o elimina la cadena ligera de inmunoglobulina clonal amiloidogénica.

Tabla 5

Estadios	Clasificación más utilizadas en la actualidad	Supervivencia	Pacientes
Bajo Riesgo	- Mayo I - Mayo actualizado I - CPMMO<10%	26-94 meses	10-15%
Riesgo Intermedio	- Mayo II y - Mayo actualizado II-III (NT proBNP<8500pg/L) - CPMMO<10%	14-40 meses	25-30%
Riesgo Alto	- Mayo III y - Mayo actualizado III-IV (NT proBNP<8500pg/L) - CPMMO>10% sin criterios de MM	9-20 meses	25-30%
Muy Alto Riesgo	- Mayo III y - Mayo actualizado IV (NT proBNP<8500pg/L) - CPMMO>10% y criterios de MM	3-6 meses	10-15%

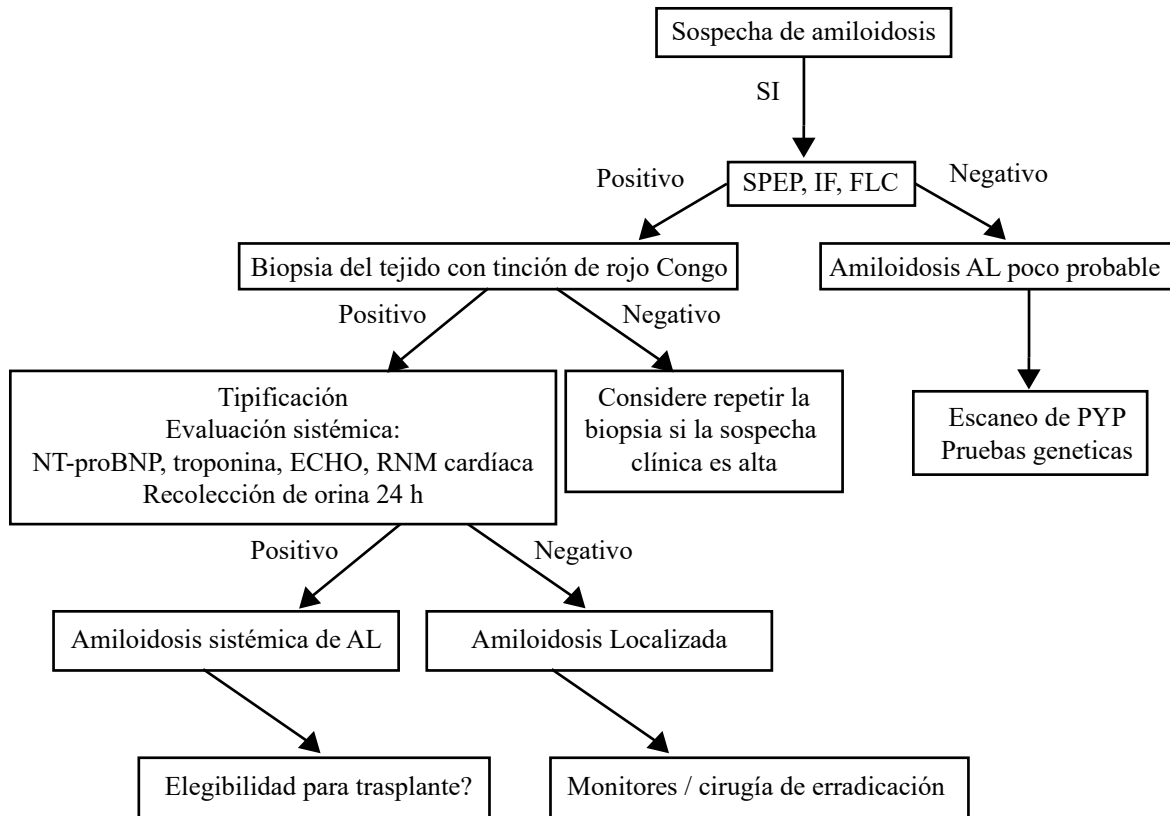
Tabla 6

Criterios validados para valoración de la respuesta temprana en la amiloidosis AL

Criterios de respuesta	Definición
Respuesta hematológica • Respuesta completa • My buena respuesta parcial • Respuesta parcial • Ninguna respuesta	• Inmunofijación negativa en suero y orina y cociente FLC normal • dFLC<40 mg/L • Disminución de FLC>50% en comparación con el basal • Todos los demás pacientes
Respuesta cardíaca	• Disminución de NT-proBNP en>30% y 300 ng/L (si la línea de base NT-proBNP >650 ng/L), o una disminución de al menos 2 puntos de la clase de la NYHA (si el basal de NYHA es III o IV)
Respuesta renal	• Al menos 30% de disminución en la proteinuria o caída por debajo de 0,5 g/ 24 horas, en ausencia de progresión renal definida co-mo >25% de disminución en la eGFR
Respuesta hepática	50% de disminución en el valor anormal de la fosfatasa alcali-na o disminución del tamaño del hígado radiográfico en 2 cm

La sospecha clínica y la metodología del diagnóstico y la evaluación inicial de la amiloidosis AL, se resumen en el siguiente gráfico. **(Cuadro 2)**

Cuadro 2



Tratamiento (Tabla 7)

El objetivo del tratamiento (si hay compromiso cardíaco) debe ser una reducción del 30% en NT-proBNP o mejor. Nivel de evidencia. III - Grado de recomendación B

El objetivo del tratamiento debe ser una respuesta hematológica de muy buena respuesta parcial (VGPR) o mejor. Nivel de evidencia. III - Grado de recomendación B.

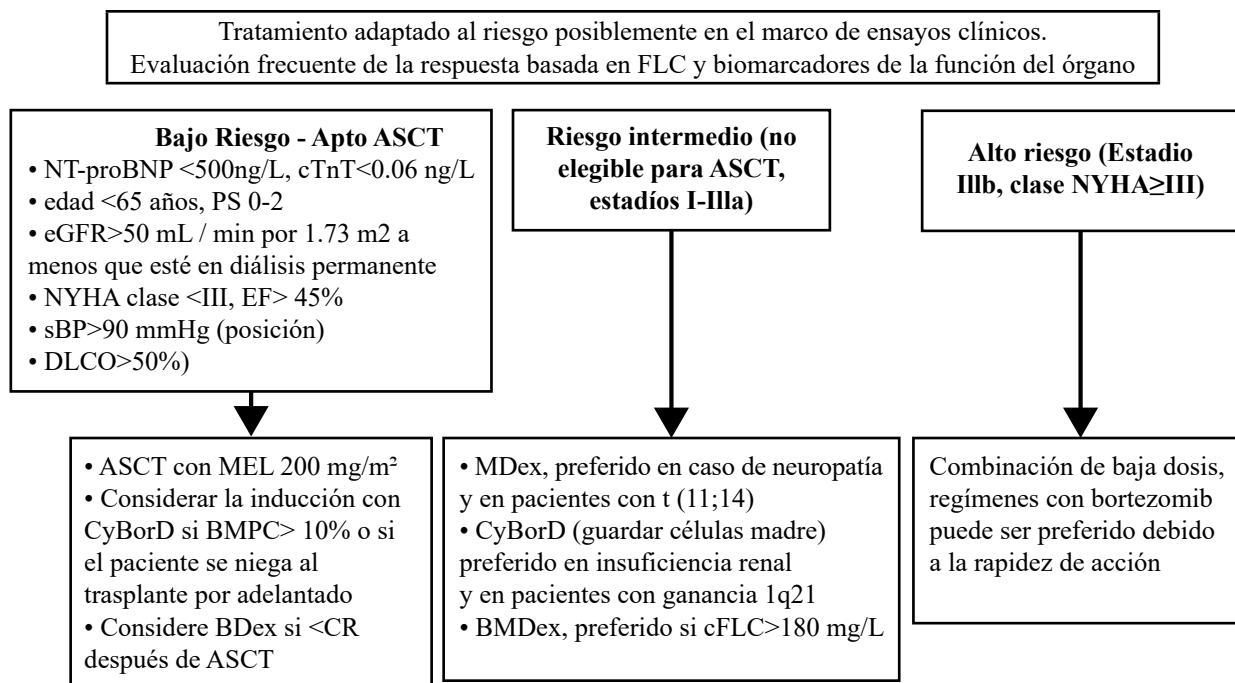
Los esquemas recomendados son los que incluyen el bortezomib. Se debe considerar en la primera línea tanto de pacientes candidatos a trasplante autólogo, como aquellos que no lo son.

Otra herramienta útil, aunque con regular tolerancia para disminuir la mortalidad cardiovascular, es la doxiciclina a una dosis de 100 mg cada 12 hs durante seis meses.

Debe tenerse en cuenta que el régimen de condicionamiento pre TAMO idealmente será con melfalán 200 mg/m² ya que dosis menores han demostrado menor supervivencia (169 vs 54 meses respectivamente).

El ensayo clínico ANDROMEDA, que es un estudio de fase 3 combina Daratumumab SC más CyBorD frente a CyBorD solo, en amiloidosis AL de reciente diagnóstico para pacientes que no fueran considerados a realizar trasplante autólogo de inicio. Las respuestas observadas con Dara-CyBorD fueron más profundas y se lograron más rápidamente. En el 2021 este esquema será aprobada por FDA y en un futuro se contará con la aprobación por ANMAT

Tabla 7.



Tratamiento de pacientes recaídos/refractarios

Se recomienda considerar un nuevo tratamiento con elevación de cadenas livianas libres (aumento del cociente dFLC), antes de la aparición de daño de órgano blanco incluso de elevación del NT-proBNP.

Teniendo en cuenta que siempre debe considerarse la participación en ensayos clínicos, a continuación, se detallan algunos esquemas con resultados muy alentadores.

Ixazomib: en un estudio fase I/II en 27 pacientes tuvieron respuesta hematológica global del 52% y VGPR del 43% con respuesta cardíaca y renal del 45%. Pomalidomida: 36 meses de supervivencia en respondedores vs 19 meses en no respondedores. Daratumumab: respuestas globales del 60 a 75%, actualmente en estudio en 1ª línea asociado a CyBord (Tabla 8).

Tabla 8 .

<p>Tratamiento de pacientes recidivantes / refractarios</p> <ul style="list-style-type: none"> • Repita la terapia de primera línea en pacientes recidivantes si es posible • Bortezomib-naïve: bortezomib, ixazomib • Alquilantes-naïve: melfalán/Dex, ASCT si es elegible • Bortezomib refractario: lenalidomida, pomalidomida, bendamustina, daratumumab • Venetoclax para paciente con (t11;14) (<i>off label</i>)
--

Bibliografía

- Dispenzieri Angela, Buadi Francis, Kumar Shaji et al. Treatment of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement. Mayo Clinic Proc. 2015 August; 90(8):1054-1081.
- Giovanni Palladini, Efstathios Kastiris, Giampaolo Merlini, and Raymond L. Comenzo Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. Blood 2 July 2020 | Volume 136, Number 1
- Joseph NS, Kaufman JL. Novel Approaches for the Management of AL Amyloidosis. Curr Hematol Malig Rep. 2018 Jun;13(3):212-219.
- Merlini Giampaolo. AL amyloidosis: from molecular mechanism to targeted therapies. Ham-Wasserman Lecture. American Society of Hematology. Educational Program. 2017.
- Milani Paolo et al. Pomalidomide and Dexamethasone Grant Rapid Hematologic Responses in Patients with Relapsed and Refractory AL Amyloidosis: A European Retrospective Series of 150 Patients. Blood. 2018 132:3264.
- Palladini Giovanni, Merlini Giampaolo. What is new in diagnosis and treatment of light chain amyloidosis? Blood. 2016 July.
- Palladini G et al. Update on treatment of light chain amyloidosis. Haematologica. 2014 Feb;99(2):209- 21.
- Vaxman Iuliana, Gertz Morie. Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis. Acta Hematologica. 2019 January; 141:93-106.

Macroglobulinemia de Waldenström

Introducción

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un trastorno linfoproliferativo B de bajo grado caracterizado por la infiltración de médula ósea de células linfoplasmocíticas que secretan una proteína monoclonal IgM. Corresponde a la variante de linfoma linfoplasmocítico (LPL) de la clasificación de la OMS. La mayoría de los LPL son MW, siendo menos del 5% LPL secretores de IgG, IgA o no secretores.

La MW es una enfermedad infrecuente, 1-2% de las neoplasias hematológicas, con una edad media de presentación de 63-68 años y un predominio masculino. La etiología de la MW es desconocida, pero se describe una elevada predisposición familiar: el 20% de los pacientes con MW presentan un familiar de primer grado con esta enfermedad o algún otro linfoproliferativo B. En ausencia de síntomas específicos no se recomienda el estudio sistemático en familiares. **(Grado 1B)**

Clínica

La morbilidad asociada a MW es causada por la concurrencia de dos componentes fundamentales: la infiltración de los tejidos por las células neoplásicas (**Tabla 1**) y, más frecuentemente, la mediada por las propiedades físico químicas de la IgM (**Tabla 2**).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas por infiltración.

Síntomas inespecíficos (astenia, anorexia, pérdida de peso)	50%
Esplenomegalia, hepatomegalia, polidenopatias	20%
Síntomas B	25%
Síndrome de hiperviscosidad	20-30%
Infiltración pulmonar, con derrame pleural, sistema GI y SNC	Poco frecuentes

Tabla 2. Manifestaciones clínicas vinculadas a propiedades fisicoquímicas de la proteína monoclonal IgM

Propiedades de la IgM monoclonal	Condición diagnóstica	Manifestación clínica
Estructura pentamérica	Hiperviscosidad	Cefalea, visión borrosa, hemorragias retinianas, calambres, mareos, hemorragia oronasal e intracraneal, secreción inadecuada de eritropoyetina, insuficiencia cardíaca.
Precipitación del frío	Crioglobulinemia (Tipo I)	Fenómeno de Raynaud, acrosianosis, úlceras, púrpura, urticaria por frío
Actividad de autoanticuerpo anti MAG y GMI	Neuropatía periférica sensitivo motora	Inestabilidad, temblor y disfunción sensorial vibratoria prominente pero con poca participación motora, parestesias, disestesias, dolores lacerantes, ataxia y atrofia muscular en estadios avanzados
Actividad de anticuerpo anti IgG	Crioglobulinemia (Tipo II)	Púrpura, ulceraciones, artralgias, glomerulonefritis, neuropatía sensitivo-motora
Actividad de anticuerpo anti GR (anti I/i)	Aglutininas frías	Anemias hemolíticas, fenómeno de Raynaud, acrocianosis, livedo reticularis
Depósito de agregados amorfos de IgM	Disfunción orgánica	Piel: pápulas, enfermedad bullosa, rash (síndrome de Schmitzler) GI: diarrea, malabsorción, sangrados Renal: proteinuria, fallo renal de lenta instalación (fallo renal agudo infrecuente)
Depósito de fibras amiloideas	Disfunción orgánica	Fatiga, pérdida de peso, edema, hepato y esplenomegalia, macroglosia, cardiomegalia, fallo renal y hepático, neuropatía sensitiva y disautonómica

Genética

La MW no presenta anomalías cromosómicas específicas. La alteración citogenética más frecuente es la delección del brazo largo del cromosoma 6 (del6q) observada en el 40% de los pacientes. La misma determina la pérdida monoalélica del gen *TNFAIP3* (*tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3*) (6q23.3), regulador negativo de NFκB, determinando su activación constitutiva. Otras alteraciones incluyen: del(13)(q14) (10% de los casos), trisomía 4 (12%) y 18 (17%) (Nguyen-Khac et al, 2013)

Estudios de secuenciación masiva de última generación permitieron detectar una mutación activante en el gen *MYD88* (*myeloid differentiation primary response 88*) (3p22.2), que determina el cambio del aminoácido leucina por prolina en la posición 265 de la proteína (L265P). La misma se observa en aproximadamente el 90% de los pacientes con MW y en el 10-50% de los MGUS IgM, dependiendo de la metodología empleada para su detección. Los MGUS IgM portadores de la mutación tienen mayor probabilidad de progresar a MW. *MYD88L265P* induce la activación de las quinasas IRAK (*interleukin-1 receptor-associated kinase*) y BTK (*Bruton's tyrosine kinase*) llevando a la activación de NK-κB y al desarrollo neoplásico. Además de *MYD88*, el 27-29% de los casos con MW presentan mutaciones en el gen *CXCR4* (*G-protein coupled receptor*), un receptor de quimocina que promueve la supervivencia, migración y adhesión al estroma de la MO a través de la interacción con su ligando CXCL12. Estas mutaciones ocurren en el carboxilo terminal citoplasmático (*c-tail*) determinando la pérdida de las serinas regulatorias y su activación prolongada. Prácticamente todos los pacientes que tienen mutación de *CXCR4* también portan la mutación de *MYD88*, en tanto que los no mutados tampoco tienen mutación de *MYD88*. Estudios recientes muestran que ambas mutaciones son determinantes importantes de la presentación clínica e impactan en la supervivencia de los pacientes, observándose el peor pronóstico en los casos con *MYD88wt/CXCR4wt* (Hunter et al, 2014; Treon et al, 2014; Gertz, 2019)

Laboratorio

Determinaciones útiles en caso de diagnóstico sospechado o establecido de MW.

- Hemograma completo
- Urea, creatinina, LDH, hepatograma
- Serológica para hepatitis B y C
- β2 microglobulina
- Viscosidad sanguínea
- Proteinograma electroforético e inmunofijación en suero
- Cuantificación de IgM, IgG e IgA
- Aspirado y biopsia unilateral de médula ósea

Resulta fundamental que todas las determinaciones se realicen por el mismo método en el mismo laboratorio (**Grado 1A**). La cuantificación de cadenas livianas libres en suero no está indicada de rutina, ya que, si bien el 80% de los pacientes con MW presentan aumento de la cadena involucrada, los niveles son bajos y no presenta valor predictivo en la progresión en pacientes con MW asintomática (**Grado 2C**).

Estudios complementarios

- Estudio de fondo de ojo para valorar signos de hiperviscosidad.
- Estudio de amiloide (tinción con rojo Congo) en la biopsia de la médula ósea, en la grasa abdominal o en la mucosa rectal.
- Prueba de Coombs para descartar la presencia de anemia hemolítica, y determinación de crioglobulinas séricas.
- Títulos de anticuerpos anti glicoproteína asociada a la mielina (anti MAG), anti gangliósido M1 (anti-GM1) y anti-sulfatide.
- Electromiograma con velocidad de conducción sensitiva y motora.
- Crioglobulinas (realizar todos los dosajes a 37°C).
- Ecografías y/o tomografía computada.

Criterios diagnósticos según WMIWG

- Gammapatía IgM de cualquier concentración.
- Infiltración de médula ósea por linfocitos pequeños, células plasmocitoides y células plasmáticas.
- Patrón de infiltración difuso, intersticial o nodular.
- CD19 positivo, CD20 positivo, sIgM positivo; CD5, CD10 y CD23 pueden estar presentes en 10-20% de los casos y no invalidan el diagnóstico.

Tabla 4. Diagnóstico diferencial

Entidad	Características clínicas	Inmunofenotipo	Citogenético
Macroglobulemia de Waldenström	Adenopatías y esplenomegalia <15%	CD19, CD20, CD22, CD25, CD27, CD79a y CD79b, FMC7, IgMs (+) CD5 y CD23 se expresa en una minoría de los casos CD103 (-) Ciclina D1 (-)	50% del 6q Infrecuente traslocaciones que involucren gen IGH en 14q32 o del 17p. 90% mutación puntual L265P en gen MDY88
Linfoma marginal esplénico	Frecuente esplenomegalia	CD11c (++) CD25 (++) 40% CD103 (+)	Del 7q31-32
Linfoma del manto	Compromiso ganglionar y gastrointestinal frecuente	Ciclina D1 (+)	t(11;14)(q13;q32)
Mieloma múltiple IgM	Lesiones líticas Insuficiencia renal	Ausencia de infiltración linfocítica. CP CD138 (+)	Frecuente traslocaciones que involucran IGH en 14q23
Leucemia linfática crónica	Linfocitosis poliadenopatías	CD19, CD20, CD5, CD23 (+) FMC7 (-) IgS débil (+) CD22, CD79b (+) débil	50% del 13q14.3 20% trisomía 12 Del 11q22-23 Del 17p13

Tratamiento

La MW es una enfermedad incurable y no hay un beneficio demostrado para iniciar tratamiento específico en los pacientes asintomáticos. Estos pacientes, que corresponden al 25% de los pacientes al diagnóstico, pueden controlarse en intervalos de 3-6 meses.

El riesgo de progresión de enfermedad es de 59% a 5 años de seguimiento. Se recomienda realizar la estratificación según el índice internacional de riesgo para MW (**Tabla 5**), sin embargo, no debe ser utilizado para definir el inicio de tratamiento (**Grado 1C**).

Tabla 5. Índice internacional pronóstico para macroglobulinemia de Waldenström

Grupo de Riesgo	Bajo	Intermedio	Alto
Puntaje SG a 5 años (%)	0-1 (excepto edad) 87	Edad ≥65 años ó 2 68	≥3 36
Factor de Riesgo	Puntaje		
Edad ≥65 años	1		
Hemoglobina ≤11.5 g/dl	1		
Plaquetas ≤100.000x10 ⁹ /l	1		
B-2 microglobulina >3 mg/dl	1		
IgM >3000 mg/dl	1		

*Adaptado de Morel et al. *International prognostic scoring System for Waldenström's Macroglobulinemia. Blood. 2009; 113:4163-70*

Existe un consenso generalizado de iniciar tratamiento solamente en los pacientes con síntomas relacionados con su enfermedad (**Tabla 6**). Los niveles elevados de IgM *per se* no son una indicación de inicio

de tratamiento. La respuesta al tratamiento debe ser definida de acuerdo a criterios uniformes (Grado 1A) (Tabla 7).

Tabla 6. Indicaciones de tratamiento en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström
Indicaciones clínicas y de laboratorio para inicio de tratamiento

- Relacionado al LPL
- Hb < 10 g/dL
- Plt < 100.000x10⁹/l
- Progresión de adenopatías
- Organomegalias sintomáticas
- Síntomas B
- Relacionados a la BM
- Hiperviscosidad
- Neuropatía
- Crioglobulinemia sintomática
- Anemia hemolítica
- Amiloidosis
- Disfunción orgánica

Tabla 7. Criterios de respuesta*

Categoría de respuesta	
Respuesta completa (RC)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ausencia de IgM monoclonal por inmunofijación. 2. Nivel sérico normal de IgM. 3. Resolución completa de visceromegalias y adenomegalias. 4. Médula ósea sin infiltración tumoral.
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	<ol style="list-style-type: none"> 1. IgM monoclonal detectable. 2. Reducción ≥ 90% de IgM respecto del nivel basal. 3. Resolución completa de visceromegalias y adenomegalias. 4. No signos o síntomas nuevos relacionados a la enfermedad.
Respuesta parcial (PR)	<ol style="list-style-type: none"> 1. IgM monoclonal detectable. 2. Reducción ≥ 50 % pero < 90% de IgM respecto del nivel basal. 3. Reducción de visceromegalias y adenomegalias. 4. No signos o síntomas nuevos relacionados a la enfermedad.
Respuesta mínima (RM)	<ol style="list-style-type: none"> 1. IgM monoclonal detectable. 2. Reducción ≥ 25 % pero < 50% de IgM respecto del nivel basal. 3. No signos o síntomas nuevos relacionados a la enfermedad.
Enfermedad estable (EE)	<ol style="list-style-type: none"> 1. IgM monoclonal detectable. 2. Reducción <25 % o < 25% de incremento de IgM respecto del nivel basal. 3. No progresión de visceromegalias ni adenomegalias. 4. No signos o síntomas nuevos relacionados a la enfermedad.
Progresión de enfermedad (PE)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Incremento ≥ 25 % de IgM respecto del nivel basal y/o signos/síntomas de progresión clínica de enfermedad.

*Consenso adaptado del Workshop Internacional de MW 2013.

Tratamiento de primera línea

Las recomendaciones de tratamiento suelen derivar de estudios fase 2 no aleatorizados, de escaso número de pacientes. No existe un tratamiento estándar para la MW. La elección del esquema terapéutico dependerá de la edad del paciente, estado funcional, comorbilidades y, en algunos casos, de la preferencia del paciente (Tabla 8).

Tabla 8. Recomendaciones para el inicio de tratamiento en base a las características clínicas del paciente.

MW con citopenias y/o visceromegalias	- Rituximab / dexametasona / ciclofosfamida - Rituximab / bendamustina - Rituximab / bortezomib
MW con neuropatía	- Rituximab / dexametasona / ciclofosfamida - Rituximab / bendamustina - Rituximab monodroga - Rituximab / fludarabina
MW con hiperviscosidad sintomática o crioglobulinemia	- Rituximab / bendamustina - Rituximab / bortezomib / dexametazona - Rituximab / fludarabina / ciclofosfamida
MW en pacientes sin comorbilidades	- Rituximab / dexametasona / ciclofosfamida - Rituximab / bendamustina - Rituximab CHOP - Ibrutinib
MW en pacientes con comorbilidades o estado funcional pobre	- Fludarabina oral - Clorambucilo - Rituximab monodroga - Ibrutinib

Las opciones terapéuticas incluyen: agentes alquilantes, análogos de purinas, bortezomib, el anticuerpo monoclonal rituximab y al inhibidor de la tirosin-kinasa de Bruton ibrutinib (**Tabla 9**). Sin embargo, las combinaciones basadas en rituximab serían las más efectivas (**Grado 1A**). El tratamiento con rituximab puede asociarse con un incremento “paradojal” de IgM en aproximadamente el 26% de los pacientes. Este fenómeno disminuye cuando se utiliza terapias combinadas.

Tabla 9. Esquemas de tratamiento

Esquema	Drogas
RCD	Rituximab 375 mg/m ² , dexametasona 40 mg IV en día 1, ciclofosfamida 100 mg/m ² cada 12 hs oral días 1 a 5, cada 21-28 días por 6 ciclos.
BR	Rituximab 375 mg/m ² día 1, bendamustina 90 mg/m ² días 1 y 2, cada 28 días por 6 ciclos.
R-cladribine	Rituximab 375 mg/m ² día 1, cladribine 0,1 mg/kg/día, días 1 a 5, cada 28 días por 6 ciclos.
R-fludarabina	Rituximab 375 mg/m ² semanal por 8 semanas, fludarabina 25 mg/m ² /día, días 1 a 5, cada 28 días por 6 ciclos.
FCR	Rituximab 375 mg/m ² día 1, fludarabina 25 mg/m ² días 2 a 4, ciclofosfamida 250 mg/m ² días 2 a 4, cada 28 días por 6 ciclos.
BDR	Ciclo N° 1: bortezomib 1,3mg/m ² bisemanal por 2 semanas, seguido de 5 ciclos de rituximab 375 mg/m ² día 1 + dexametasona 40 mg día 1 a 4, bortezomib 1.6mg/m ² por semana cada 28 días.
Ibrutinib	Ibrutinib 420 mg VO/día hasta progresión o toxicidad inaceptable (Treon SP y col. N Engl J Med. 2015; 372:1430-1440)
Clorambucilo (monodroga)	Clorambucilo 8 mg/m ² /día VO (6 mg/m ² /día si > 75 años) por 10 días, cada 28 días por máximo de 12 ciclos.
Fludarabina (monodroga)	40 mg/m ² /día VO (30 mg/m ² /día si > 75 años) por 5 días, cada 28 días por 6 ciclos.
CzRD	Inducción: carfilzomib 20 mg/m ² (ciclo 1) y 36 mg/m ² (ciclos 2-6), con dexametasona 20 mg EV días 1, 2, 8 y 9 y rituximab 375 mg/m ² , días 2 y 9 (luego de carfilzomib y dexametasona) cada 21 días. Mantenimiento (inicia a las 8 semanas posteriores a inducción): carfilzomib 36 mg/m ² y dexametasona 20 mg EV días 1 y 2 y rituximab 375 mg/m ² en día 2, cada 8 semanas por 8 ciclos.

**indicación no aprobada aún por agencias regulatorias (BDR y CzRD)*

En nuestro medio los esquemas más utilizados son RCD y BR. Un estudio reciente comparativo, demostró tasas de respuesta similares entre ambos esquemas, con una tendencia a mejor SLP para el grupo BR. Las toxicidades grado 3 o más fueron similares para ambos esquemas.

En los pacientes añosos o con comorbilidades se aconseja:

- Fludarabina oral.
- Clorambucilo con o sin rituximab.
- Rituximab monodroga.
- Ibrutinib oral.

Tratamiento mantenimiento

No se dispone de evidencia suficiente para recomendar el uso de mantenimiento en estos pacientes. Estudios de rama única han demostrado que el mantenimiento con rituximab podría prolongar la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global.

Tratamiento de la recaída

Los criterios para la reintroducción del tratamiento en la recaída son en general similares a los utilizados en la presentación. No se recomienda el re-tratamiento en función a los cambios en la concentración de la paraproteína exclusivamente (Grado 1A).

- No tratar a los pacientes asintomáticos.
- Plasmaféresis si presenta síndrome de hiperviscosidad.
- Recaída > 12 meses, podría utilizarse el esquema inicial.
- Recaída < 12 meses, considerar esquema alternativo con rituximab.
- Recaída < 12 meses con comportamiento agresivo, considerar:
- autotrasplante de CPH, alotrasplante de CPH (recaídos post auto TCPH) o un ensayo clínico.

Se recomienda el uso de:

- Bortezomib
- Bortezomib / rituximab (BR)
- Talidomida / rituximab
- Lenalidomida / rituximab
- Ibrutinib
- Ofatumumab
- Obinutuzumab
- Everolimus
- Carfilzomib

El ibrutinib ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Waldenström en base a los resultados de un estudio fase 2 en pacientes recaídos. La tasa de respuesta global fue del 90.5%, obteniéndose mayores respuestas en aquellos pacientes con mutación en MYD88L265P.

Los agentes alquilantes y los análogos de la purina agotan el número de células madre y por lo tanto se deben evitar en pacientes que son candidatos potenciales a TCPH autólogo.

El trasplante alogénico puede ser considerado en un paciente joven con recaída y curso clínico agresivo (**Grado 2B**), pero preferiblemente dentro de los ensayos clínicos.

Trasplante hematopoyético en MW

No se recomienda el uso de TCPH autólogo o alogénico en primera línea. El TCPH autólogo podría considerarse como consolidación en pacientes con recaídas tempranas (menor a 12 meses) o refractarios, físicamente aptos. El TCPH alogénico es considerado todavía una terapia experimental, pero podría valorarse en pacientes seleccionados.

Tratamiento para la transformación histológica

Pacientes WM con LDCGB demostrado por biopsia deben recibir los regímenes intensivos de quimioterapia

utilizados en pacientes con LDCGB primario (Grado 1B). Los pacientes más jóvenes que logran una respuesta satisfactoria pueden ser candidatos para trasplante, ya sea autólogo o alogénico, y se debe discutir con un centro de trasplantes.

Síndrome de hiperviscosidad (SHV)

En los pacientes con SHV se recomienda la realización de plasmaféresis independientemente de la VS (**Grado 1A**), ya que rápidamente disminuye las concentraciones de IgM y revierte las manifestaciones clínicas.

Neuropatía periférica

El tratamiento conservador es a menudo adecuado cuando la neuropatía es sólo lentamente progresiva, pero el tratamiento anti-MW puede estar indicado para los pacientes con inhabilitación o síntomas rápidamente progresivos. En estos últimos puede ser de utilidad realizar un curso de plasmaféresis o inmunoglobulinas endovenosas. En pacientes con neuropatía IgM se recomienda la utilización rituximab-fludarabina (RF), bendamustina / rituximab (BR) y RDC.

Enfermedad por hemaglutininas frías

No todos los pacientes requieren tratamiento, pero los que tienen síntomas y anemia dependiente de transfusión y/o presentan síntomas inhabilitantes causados por el frío deben ser considerados para intervención terapéutica. Se puede utilizar:

- Rituximab como agente único (375 mg/m² semanal por 4 semanas) RG 50%.
- Fludarabina / rituximab RG 75%.

Crioglobulinemia

Rituximab (375 mg/m² x 4 semanas) y corticosteroides.

También puede ser adecuado el empleo de regímenes de inmuno-quimioterapia estándar como se detalla anteriormente.

Gráfico 1. Algoritmos de tratamiento en primera línea

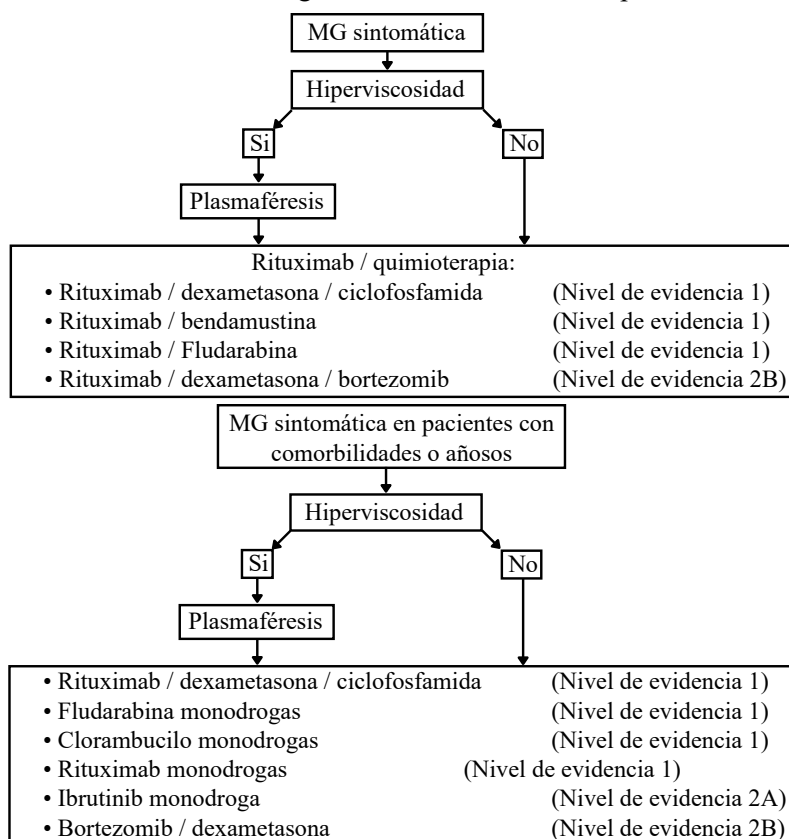
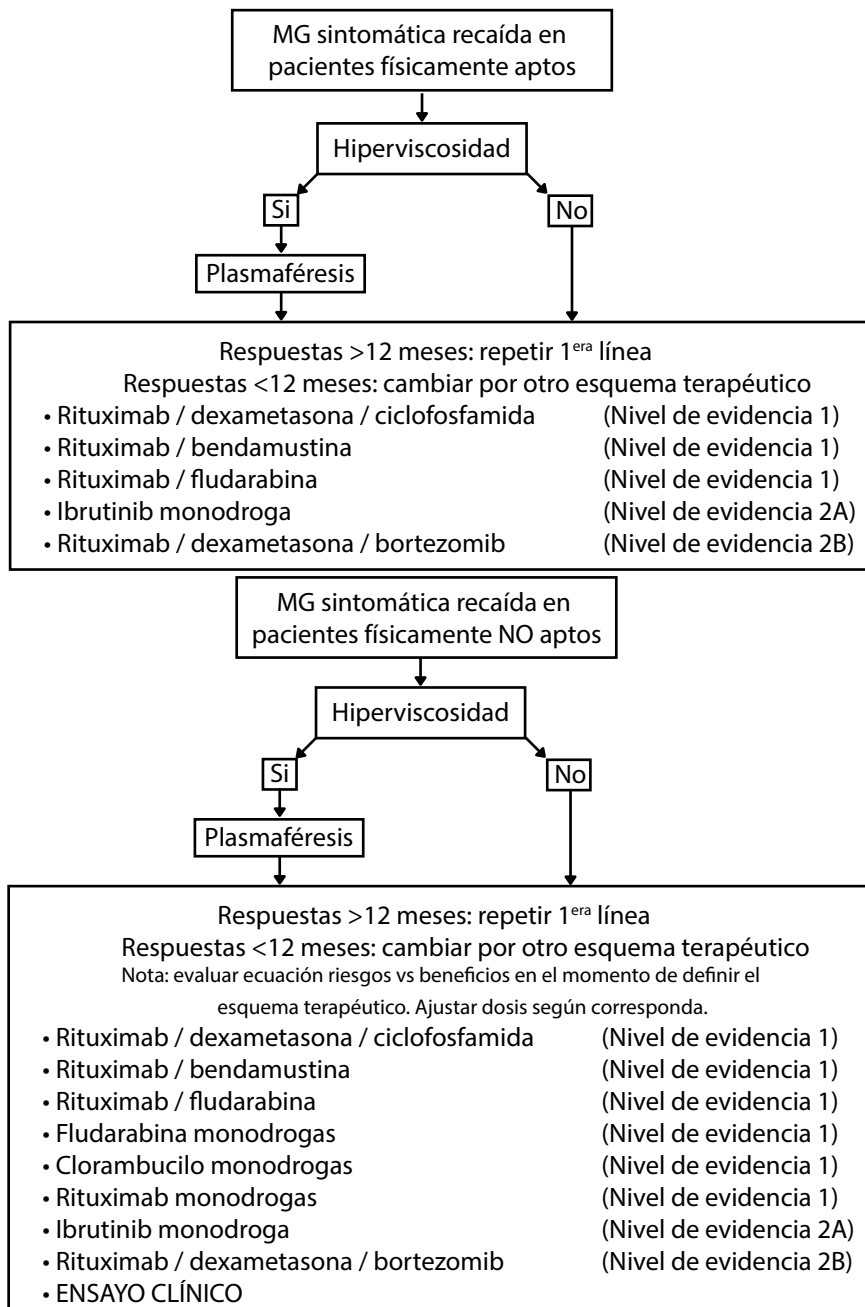


Gráfico 2. Algoritmos de tratamiento de la recaída. Pacientes asintomáticos se recomienda observación.

Bibliografía

- Castillo JJ, Advani R, Branagan A et al. Consensus treatment recommendations from the Tenth International Workshop for Waldenstrom Macroglobulinemia. *Lancet Oncol.* 2020, 7: 827-37.
- García-Sanz R, Jimenez C, González de la Calle V et al. A safety profile of medication used to treat Waldenstrom's macroglobulinemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17:609-21.
- Gertz M. Waldenstrom macroglobulinemia: 2021 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2021;96: 256-69.
- Hunter ZR, Xu L, Yang G et al. The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood.* 2014;123:1637-46.
- Nguyen-Khac F, Lambert J, Chapiro E et al. Chromosomal aberrations and their prognostic value in a series of 174 untreated patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica.* 2013; 98:649-54.
- Paludo J, Abeykoon J, Shreders A et al. Bendamustine and rituximab vs dexametasone, rituximab, and cyclophosphamide in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Ann of Hematol.* 2018;97:1417-25.
- Patkar N, Subramanian PG, Deshpande P et al. MYD88 mutant lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia has distinct clinical and pathological features as compared to its mutation negative counterpart. *Leuk Lymph.* 2015;56:420-5.
- Simon L, Baron M, Leblond B. How we manage patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Br J Haematol.* 2018;181:737-51.
- Stanganelli C, Cabrera J, Slavutsky I. Macroglobulinemia de Waldenstrom. *Estudios citogenéticos y moleculares. Hematologia.* 2021; 25: 21-23.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissue (IARC WHO Classifications of Tumors). World Health Organization. Lyon, 2008; 4th edition.
- Treon SP, Cao Y, Xu L et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood.* 2014; 123: 2791-6.
- Treon SP, Tripsas C, Meid K et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström Macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2015;372:1430-40.



Hemofilia

Coordinadoras:

Garbiero, Susana
sugarjp@gmail.com

Neme, Daniela
dneme@hemofilia.org.ar

Autores:

Campregher, Gabriel
Cocca, Andrea
Costa, Alejandra
Do Nascimento, Patricia
Elhelou, Ludmila
Galván, Graciela
Garbiero, Susana
Golobuzky, Verónica
Honnorat, Egle
López, María José
Moscatelli, Malena
Neme, Daniela
Pierdominich, Marta
Portalez, Ana
Quinteros, Rosana
Radic, Pamela
Romero Maciel, Ángeles
Rosetti, Liliana
Sliba, Gabriela
Schwery, Maya

Declaración de conflictos de interés:

Daniela Neme declara haber recibido honorarios por parte de Novonordisk, Takeda, CSL Behring, Biomarin y Roche por concepto de conferencias, asesorías y actividades educativas en las que ha participado. María Alejandra Costa declara haber recibido honorarios por parte de Bayer por concepto de consultarías en las que ha participado. Patricia Do Nascimneto declara haber recibido honorarios por parte de Novo Nordisk, Bayer, Takeda, BioMarin, Sanofi y Roche por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Ludmila Elhelou declara haber recibido honorarios por parte de Novonordisk por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Gabriela Sliba declara haber recibido honorarios por parte de Novo Nordisk, Roche y Bayer por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Definición, manifestaciones clínicas, clasificación y diagnóstico	183
Cuidados generales	184
Agentes hemostáticos.....	185
Tratamiento de las hemorragias	186
Manejo odontológico	187
Manejo de cirugías.....	187
Profilaxis en pacientes con hemofilia.....	188
Inhibidores en hemofilia	189
Manejo del paciente con inhibidores	189
Tratamiento de eventos hemorrágicos	190
Profilaxis en pacientes con hemofilia e inhibidor	191

Definición

La hemofilia es un desorden hemorrágico hereditario y congénito, originado por mutaciones en el cromosoma X, caracterizado por la disminución o ausencia de la actividad funcional de los factores VIII o IX. La hemofilia afecta a los individuos varones del lado materno y en un tercio de los casos surge como consecuencia de mutaciones espontáneas (sin antecedentes familiares). La frecuencia de la **hemofilia A** (deficiencia del FVIII) es de aproximadamente 1 cada 5.000 a 10.000 nacimientos de varones y la de la **hemofilia B** (deficiencia del FIX) es de 1 cada 30.000 a 50.000 nacimientos.

Manifestaciones clínicas

La expresión clínica de la hemofilia es la hemorragia en diversas localizaciones del organismo, siendo las más características y frecuentes las de articulaciones y músculos. Las articulaciones más afectadas son los tobillos, rodillas y codos. Las hemartrosis repetidas originan una patología característica denominada *artropatía hemofílica* que provoca una limitación severa de la función articular y dolor crónico. El objetivo primario del tratamiento es la prevención de su desarrollo.

Clasificación

La severidad de la hemofilia depende del nivel plasmático del FVIII/FIX:

hemofilia severa	hemofilia moderada	hemofilia leve
<1% (<1 UI/dl) de factor	Entre el 1% al 5%	>5% y 40%
Las hemorragias articulares son muy frecuentes, pueden ser espontáneas. Hay compromiso de varias articulaciones	Las hemorragias son menos frecuentes	Las hemorragias se asocian a traumatismos severos, cirugías etc.

Diagnóstico (1)

La hemofilia se sospecha por la prolongación del APTT (que corrige con el agregado de plasma normal) y es necesaria la determinación del nivel de FVIII/FIX para su diagnóstico. (Tener en cuenta que en la enfermedad de von Willebrand, de mayor incidencia, el dosaje de FVIII puede estar disminuido). En las siguientes situaciones clínicas se debe considerar el diagnóstico de hemofilia:

- Neonatos: con presencia de hematomas musculares en los sitios de administración de vitamina K o vacunas, hemorragia intracraneal, cefalohematoma, hematomas en sitios de venopunción, etc.
- Niños: el inicio de la deambulación (menos frecuentemente el gateo) puede originar hematomas glúteos, subcutáneos en piernas, hemartrosis en tobillos o rodillas en pacientes con hemofilia severa. El corte del frenillo del labio superior (en general traumático) suele ser otra localización habitual de hemorragia persistente en estos pacientes.

Diagnóstico precoz en pacientes con antecedentes familiares (1)

Se aconseja obtener sangre del cordón umbilical (colocar en un tubo con citrato, centrifugar y separar el plasma) y determinar el nivel de FVIII/FIX en caso de neonatos masculinos de madres portadoras o con posibilidad de serlo. El diagnóstico de hemofilia B leve puede ser dificultoso por los niveles normalmente disminuidos de FIX en los neonatos (que se normalizan alrededor del sexto mes).

Diagnóstico molecular (1)

Constituye el método para identificar la mutación responsable de la hemofilia y es el método recomendado para detección de portadoras.

Diagnóstico prenatal (2A)

Es posible realizar un diagnóstico prenatal por medio del estudio genético de una biopsia de vellosidades coriónicas entre las semanas 9 y 11 de gestación, o de amniocentesis (alrededor de la semana 20 de gestación). También, en algunos casos, es posible realizar el estudio genético (preimplantatorio) en embriones.

Se recomienda conocer la mutación de la familia con anterioridad para poder realizar los estudios.

Cuidados generales en pacientes con hemofilia (1)

- El mejor tratamiento para las personas con hemofilia es el que puede ofrecer un **centro de atención integral**. Las prioridades a tener en cuenta para mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes incluyen: la prevención de hemorragias y daño articular, la aplicación inmediata de un tratamiento para las hemorragias y el manejo de las complicaciones.
- Las hemorragias deben ser tratadas lo más **precozmente** posible. El tratamiento consiste en la administración por vía endovenosa del concentrado que contiene el factor plasmático deficiente (FVIII o FIX). La demora en la administración del concentrado determina mayor dificultad en la resolución del cuadro y mayores secuelas. Comprimir en forma sostenida durante 5 minutos luego de toda venopunción.
- El **tratamiento domiciliario** es la forma ideal de manejo de los episodios leves (y algunos moderados), para lo cual es importante aprender a reconocer los síntomas iniciales de las hemorragias, determinar su severidad, contar con la medicación en el domicilio, infundir con la técnica correcta y realizar un uso responsable de los concentrados.
- Los concentrados pueden producir (con poca frecuencia) reacciones alérgicas (rinorrea, urticaria, fiebre, broncoespasmo, vómitos, etc.) que se presentan, en general durante la infusión o dentro de las horas siguientes. Los antihistamínicos controlan los síntomas. Tener en cuenta que las **reacciones alérgicas** en pacientes con hemofilia B pueden preceder o ser simultáneas a la presencia de un inhibidor. Se recomienda que la administración de las primeras 20 dosis de FIX sean realizadas en un ámbito hospitalario.
- Es imprescindible llevar un **registro** de la administración domiciliaria de los concentrados.
- Es importante que los pacientes asistan a los talleres educativos a fin de incorporar o afianzar conceptos necesarios para un manejo más adecuado del tratamiento.
- Los pacientes deben evitar aquellas actividades en las que podrían producirse traumatismos (juegos bruscos, fútbol, boxeo, rugby, etc.). Debe fomentarse la práctica regular de ejercicio y otras **actividades** que estimulen el desarrollo psicomotriz normal para promover el fortalecimiento de los músculos, el desarrollo del equilibrio y la coordinación.
- Debe evitarse el uso de **medicamentos** que afecten la función plaquetaria, particularmente el ácido acetilsalicílico (aspirina). El uso de analgésicos como paracetamol es una alternativa segura. Los antiinflamatorios (diclofenac, ibuprofeno, meloxicam, etc.) se indican en dosis más bajas que las habitualmente recomendadas y por períodos cortos de tiempo. Los pacientes con hemofilia tienen mayor riesgo de presentar hemorragia del tubo digestivo, por lo que se recomienda la protección gástrica cuando se administran antiinflamatorios en forma prolongada.
- Deben elevarse los niveles de factor a los valores adecuados antes de someterse a cualquier procedimiento invasivo.
- Las **inyecciones intramusculares** deben evitarse. De ser necesarias, se deberá administrar una dosis de factor previa para evitar una hemorragia muscular.
- Considerando el riesgo de hemorragia cerebral, los pacientes con hipertensión arterial deben ser controlados y tratados adecuadamente.
- El sobrepeso corporal impacta de manera negativa en los pacientes con hemofilia, produciendo disminución del rango articular, aumento del dolor artropático, aumento del desarrollo de lesiones articulares, así como incremento del riesgo de diabetes, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular.
- Los niños deben recibir el plan de **vacunación** habitual en forma completa. En caso de ser posible, las vacunas deberán ser aplicadas en forma subcutánea. En caso de administración intramuscular, se deberá administrar una dosis de factor previo a la vacunación. Todos los pacientes deben estar inmunizados para las hepatitis A y B. Se podrá aplicar una compresa fría durante 5 minutos en el área donde se administrará la vacuna; debe emplearse una aguja con el menor calibre disponible (25-27 y realizar luego compresión sostenida en el área durante 5 minutos.
- Los **controles de hemostasia** se realizan en forma periódica desde el inicio de la administración de

- los concentrados (ver determinación de inhibidores).
- Las **mujeres** familiares de un paciente con hemofilia (madre, hermanas, hijas) deben tener determinado el nivel de FVIII/IX, sobre todo antes de una cirugía, antes de un embarazo, del parto o en presencia de síntomas de sangrado. Se deberá determinar el nivel de FVIII en el tercer trimestre del embarazo, en caso de que el nivel basal de la portadora sea inferior a 50%. Para el parto, los niveles de FVIII/FIX de las mujeres portadoras deberán ser $\geq 50\%$.
 - Las mujeres **portadoras** o con posibilidad de serlo que cursen un embarazo de feto masculino, deberán entregar las siguientes **recomendaciones** escritas al obstetra:
 - Evitar el uso de fórceps, ventosas, electrodos o muestras de cuero cabelludo
 - Evitar inyecciones intramusculares y procedimientos quirúrgicos
 - Obtener sangre de cordón (para dosaje del factor)
 - Realizar ecografía transcraneana, sobre todo en caso de parto laborioso
 - Compresión sostenida (5 min) luego de toda venopunción.

Agentes hemostáticos y tratamiento

Concentrados de factor de coagulación

- Concentrados de factor VIII y IX fraccionados del plasma
- Concentrados recombinantes de FVIII y FIX de vida media estándar (SHL, por sus siglas en inglés) y de vida media prolongada (EHL)

Otros productos del plasma

- Crioprecipitados (CP): no se recomienda su uso y sólo puede justificarse en situaciones en las que los concentrados de FVIII no estén disponibles. (1 bolsa de CP: ≥ 80 UI de FVIII)
- Plasma fresco congelado (PFC): no se recomienda su uso y sólo puede justificarse en situaciones en las que los concentrados de FIX no estén disponibles.

Otras opciones terapéuticas

- Desmopresina: es el tratamiento más recomendable para los pacientes con hemofilia A leve, cuando el FVIII puede elevarse hasta un nivel terapéutico adecuado. Dosis: $0,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. (Se debe realizar el test de desmopresina previamente). No se recomienda la administración de más de 2 dosis. No se recomienda su uso en menores de 2 años ni en mayores de 65 años.
- Antifibrinolíticos:
 - Ácido tranexámico: es útil como terapia coadyuvante, principalmente en sangrados mucosos. Su uso está contraindicado en hematuria. Dosis: $25 \text{ mg}/\text{kg}$ cada 8 hs. por vía oral ($15 \text{ mg}/\text{kg}$ EV).
 - Ácido ϵ amino caproico: $50\text{-}100 \text{ mg}/\text{kg}$ cada 6 horas (dosis máxima $24 \text{ g}/\text{d}$).
- Emicizumab: anticuerpo monoclonal biespecífico que (a través de su unión al FIXa y FX) activa el FX; de administración subcutánea, para pacientes con hemofilia A con y sin inhibidor

Selección de productos terapéuticos

Los pacientes pueden ser tratados con productos recombinantes o derivados del plasma humano. En los pacientes que inician tratamiento, se recomienda el uso de productos recombinantes. Otra opción de manejo de pacientes con hemofilia A severa que inician tratamiento, es el uso de derivados del plasma durante las primeras 20-50 DE y luego cambiar a productos recombinantes. También deben considerarse el costo, volumen, facilidad de reconstitución, condiciones de preservación, disponibilidad, etc.

Modalidades de tratamiento

- A demanda: administración de los concentrados sólo ante la aparición de un evento hemorrágico
- Profilaxis: administración regular de agentes hemostáticos para disminuir o evitar la presencia de hemorragias en todo momento, que le permita al paciente llevar una vida activa, con una calidad de vida comparable a la de personas sin hemofilia.

Tratamiento de las hemorragias (1)

El tratamiento de los eventos hemorrágicos debe instaurarse lo más temprano posible.

Cálculo de dosis

- FVIII (UI): peso (kg) x nivel deseado x 0,5
- FIX (UI): peso (kg) x nivel deseado. (Si se utiliza FIX recombinante (SHL), la dosis deberá multiplicarse por 1,2 en adultos y 1,5 en niños).

Manejo de hemorragias específicas

- Hemartrosis: elevar el nivel del factor a $\geq 30\%$ con los primeros síntomas o después del trauma. No es necesaria la realización de un estudio por imagen para iniciar el tratamiento. Para una hemorragia articular más significativa elevar el nivel al 50-60%. Continuar tratamiento durante 2 a 3 días hasta que los síntomas hayan mejorado significativamente. Repetir la dosis cada 12-24 hs (SHL) o cada 24-72 hs (EHL). No se recomienda la artrocentesis de rutina. Medidas adyuvantes: hielo local intermitente, reposo temporal y analgésicos. Movilizar la articulación tan pronto como sea posible, cuando el dolor haya mejorado. Completar con fisioterapia de rehabilitación.
- Hematomas musculares: elevar el nivel de factor entre 30-50% con los primeros síntomas o inmediatamente después del trauma. Según la severidad de la hemorragia se continuará el tratamiento sustitutivo, así como las medidas adyuvantes. En caso de hematomas en miembros superiores o inferiores, se deberá evaluar el compromiso neurovascular. (En presencia de un síndrome compartimental se recomienda internar al paciente, administrar dosis de factor que mantenga niveles plasmáticos superiores al 50%, durante al menos 7 días). Evitar todo procedimiento quirúrgico y/o invasivo. Una vez finalizado el tratamiento diario, el paciente debe continuar con profilaxis por al menos 2-4 semanas.
 - Hematoma de músculo psoas-ilíaco: esta hemorragia puede presentarse simulando un abdomen agudo (diagnóstico diferencial con apendicitis, en la localización derecha) con dolor en fosa ilíaca, ingle y/o región lumbar, dolor y limitación en la extensión del muslo (pero no en la rotación de la cadera). Puede haber parestesias e hipoestesia en muslo. Ante sospecha de hematoma de psoas se recomienda internar al paciente, reposo absoluto y elevar inmediatamente el nivel de factor por encima del 50% durante 48 a 96 horas. Mantener luego niveles superiores a 30% durante 5 a 7 días más. Si la evolución es adecuada, disminuir paulatinamente los niveles del factor y continuar con profilaxis durante 4 a 12 semanas, mientras se inicia la actividad física. Realizar estudios por imágenes (ecografía o tomografía computada), para confirmación diagnóstica y seguimiento. La fisioterapia es necesaria, una vez resuelto el hematoma, para restaurar la fuerza muscular y la actividad plena.
- Hematuria: no usar antifibrinolíticos. Indicar hidratación abundante durante 48-72 horas y reposo. Evaluar causas de hematuria (infección, litiasis, etc.). Si persiste (por más de 72-96 hs.), elevar el nivel del factor al 30%. Tener en cuenta que la administración del factor puede llevar a la formación de coágulos en la vía urinaria. En presencia de dolor tipo cólico utilizar analgésicos y antiespasmódicos.
- Hemorragia en cavidad bucal: algunas hemorragias pueden ser controladas con el uso de antifibrinolíticos solamente, otras requieren el agregado del factor (nivel a alcanzar $>30\%$). Se debe asegurar una hemostasia adecuada para la cicatrización, por lo que, en general, el tratamiento es de 3-4 días. Indicar dieta blanda y fría durante varios días. En niños evitar el uso de chupete hasta la resolución del cuadro.
- Epistaxis: en algunos casos es suficiente la aplicación de un taponaje adecuado y la administración de antifibrinolíticos. Aplicar presión firme en la parte blanda de la nariz durante al menos 20 minutos. Si continúa el cuadro clínico administrar tratamiento sustitutivo con factor (nivel $>30\%$).
- Hematomas subcutáneos: en general no requieren terapia sustitutiva. Puede ser útil la aplicación de presión firme y hielo. Evaluar en niños la extensión para determinar la necesidad de tratamiento con factor.
- Heridas cortantes: en heridas superficiales realizar limpieza de la herida y aplicar presión. En heridas profundas, elevar el nivel de factor al 50% y realizar sutura correspondiente. Continuar tratamiento durante 3-4 días. Para retirar los puntos de sutura generalmente se requiere otra infusión de factor.

- Fracturas: elevar nivel factor $\geq 50\%$ y mantener durante 5 días. Continuar con niveles de 30% durante 5-10 días. Considerar profilaxis por 1 a 3 meses. Tratar de evitar colocación de yeso completo. En caso de necesidad de resolución quirúrgica, manejar esquema de cirugía mayor.

Manejo de hemorragias graves

Ante hemorragias severas (toda hemorragia que ponga en riesgo la vida del paciente o la vitalidad de un miembro u órgano), administrar factor inmediatamente, antes de la confirmación diagnóstica, con el objetivo de alcanzar un nivel de factor del 70 al 100%.

- Traumatismo de cráneo/hemorragia en SNC: ante traumatismos de cráneo y/o síntomas/signos sugestivos de hemorragia en SNC administrar el factor de inmediato. Luego solicitar estudio por imágenes. En presencia de hemorragia en SNC continuar con factor diario durante al menos 15 días (nivel 50%). Luego indicar profilaxis por al menos 6 meses o, idealmente, de por vida.
- Vía aérea superior: los traumatismos de cuello, amigdalitis severas, procesos o procedimientos odontológicos pueden producir hemorragias que comprometen la vía aérea, poniendo en riesgo la vida del paciente. Hospitalizar al paciente, puede ser necesaria la intubación orotraqueal para mantener permeable la vía aérea. Continuar tratamiento sustitutivo diario hasta resolución del cuadro.
- Hemorragias digestivas: evaluar causa de la misma y requerimiento de tratamiento local de ser necesario. Indicar tratamiento diario con factor hasta resolución del cuadro. Continuar con profilaxis por al menos 3-4 semanas.

Localización de la hemorragia	Nivel de FVIII/FIX deseado	Duración (días)
articular	30-50%	1-3
muscular superficial/pequeño	30-50%	2-4
muscular profundo/extenso o músculo psoas	inicial: $>50\%$ mantenimiento: 30-50%	2-3 5-7 y luego profilaxis 1-3 meses
SNC	inicial: 70-100% mantenimiento: 50%	5-7 7-15 y luego profilaxis por 6 meses
vía aérea superior	70-100%	5-7
gastrointestinal	inicial: 70-100% mantenimiento: 50%	2-3 5-7 y luego profilaxis por 3-4 semanas

Manejo odontológico

Administrar factor para alcanzar un nivel plasmático $\geq 50\%$ antes de procedimientos que requieran anestesia troncular. Para extracciones dentales administrar factor 10-15 minutos antes de la anestesia para alcanzar un nivel mínimo del 50% del factor correspondiente. Continuar tratamiento con una dosis diaria por 48 hs. (nivel requerido 30-50%). En caso de procedimientos extensos, además iniciar tratamiento con agentes antifibrinolíticos 12 horas antes del procedimiento, continuar con el mismo por 5-7 días. Para los procedimientos extensos o las intervenciones en pacientes con inhibidor se sugiere hospitalización para un manejo médico apropiado.

Cuando se recambian los dientes primarios pueden ocurrir hemorragias. Realizar compresión y colocar hielo para controlar el sangrado. Si esto no resulta efectivo, iniciar terapia con antifibrinolíticos. En pocos casos, podría ser necesario administrar factor.

Manejo de cirugías

El manejo del paciente que requiere una cirugía mayor debe ser abordado en un servicio asistencial en contacto con un profesional entrenado en el tratamiento de la hemofilia. Se debe descartar la presencia de un inhibidor (anticuerpo específico anti-FVIII/IX) antes de una cirugía. Inmediatamente antes del procedimiento (o de la intubación, en caso de anestesia general), indicar una dosis de factor para elevar el nivel plasmático a 80-100%. Mantener niveles superiores al 50% en el postoperatorio inmediato. Es preferible una terapia

de infusión continua monitoreada y ajustada al dosaje diario del factor correspondiente. Mantener un nivel apropiado de factor durante 5 a 7 días para cirugías menores y de 10 a 14 días para cirugías mayores y/o traumatológicas. Indicar profilaxis post quirúrgica durante 1 a 3 meses.

Procedimientos quirúrgicos menores (Ej.: punción lumbar, arterial, endoscopías, artrocentesis, sinovectomías químicas, etc.): infundir factor 10 minutos antes de la realización de los mismos para alcanzar nivel plasmático del 50%. Continuar con niveles $\geq 30\%$ durante 48 hs.

Profilaxis en pacientes con hemofilia (1)

Para pacientes con hemofilia A y B con fenotipo severo, se recomienda enérgicamente la profilaxis como tratamiento ideal para prevenir las hemorragias en todo momento. La profilaxis primaria es el tratamiento de elección. Los pacientes con hemofilia moderada que presenten hemartrosis recurrentes (fenotipo severo) deben recibir tratamiento profiláctico a largo plazo. Cualquier forma de profilaxis es superior al tratamiento a demanda.

Profilaxis primaria	Tratamiento regular continuo que comienza a aplicarse: <ul style="list-style-type: none"> • luego de la primera/segunda hemartrosis, en ausencia de una enfermedad articular óseo-cartilaginosa, • a partir de los 2 años si no ha ocurrido aún una hemartrosis, • posterior a una hemorragia grave (en ausencia de las 2 situaciones previas).
Profilaxis secundaria	Tratamiento regular continuo que comienza a aplicarse después de que se han producido más de 2 hemartrosis o en presencia de daño articular
Profilaxis intermitente	Tratamiento que se aplica para prevenir hemorragias o recurrencias durante períodos limitados en las siguientes situaciones: <ul style="list-style-type: none"> • posterior a hematomas musculares • pre y post cirugías ortopédicas (junto a la kinesioterapia) • hemartrosis recurrentes en una misma articulación • post hemorragia grave

Dosis: **a) con concentrados SHL:** FVIII: 20-40 UI/kg tres veces por semana; FIX: 30-50 UI/kg dos veces por semana. El esquema deberá ajustarse en forma individualizada. En la PP, se puede iniciar un esquema de una dosis por semana e ir escalando (según los eventos hemorrágicos). Se recomienda para la optimización de la profilaxis, la realización de monitoreo farmacocinético (PK).

b) con concentrados EHL: la frecuencia de administración de la dosis debería ser de 2 veces por semana para FVIII y 1 vez cada 7-10 días para FIX. Dosis 30-50 U/kg (la frecuencia y la dosis deberá inicialmente ajustarse a las recomendaciones de cada producto). La dosis luego, deberá ajustarse en forma individualizada, monitoreada con la farmacocinética.

c) con emicizumab: sólo para pacientes con hemofilia A; dosis de carga de 3 mg/kg semanal, durante 4 semanas y luego continuar con dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg semana (o 3 mg/kg cada 15 días o 6 mg/kg cada 4 semanas). Existe a la fecha muy poco seguimiento a largo plazo de pacientes con esta indicación de tratamiento. Como el emicizumab difiere bioquímicamente del FVIII, se desconoce su impacto a largo plazo en la patología articular, la inmunogenicidad y el costo-beneficio en pacientes sin inhibidores.

Administración: en forma ideal la profilaxis debe ser llevada a cabo en el domicilio. La administración del factor se realiza por vía endovenosa periférica a cargo de los padres (inicialmente) y/o del paciente, para lo cual es fundamental el entrenamiento adecuado. En casos en que sea imprescindible la colocación de un dispositivo venoso central, se preferirán los catéteres implantables. Las complicaciones comunes a los dispositivos son la infección, la trombosis y la falla mecánica. El catéter deberá ser removido tan pronto como se pueda utilizar la vía endovenosa periférica. El emicizumab es de administración subcutánea.

Evaluación: los pacientes deberán ser controlados clínicamente, con estudios de laboratorio (farmacocinética) y con estudios de imágenes (ecografía), en forma periódica. Se controlará adherencia al tratamiento y técnicas correctas de infusión del factor domiciliario.

Duración de la profilaxis: la profilaxis continua debería realizarse de por vida.

Profilaxis en adultos (o profilaxis terciaria): debería considerarse profilaxis a largo plazo en pacientes con artropatía avanzada, y episodios de sangrado recurrentes.

Inhibidores en hemofilia

Definición. Diagnóstico. Clasificación. Seguimiento

Los **inhibidores** son aloanticuerpos dirigidos contra el FVIII o FIX. Interfieren con la acción del concentrado de factor infundido, haciéndolos ineficaces. Implican la necesidad de utilizar agentes hemostáticos alternativos. El desarrollo de inhibidores es actualmente la complicación del tratamiento más significativa observada en pacientes con hemofilia. La mayoría de los inhibidores en hemofilia son de tipo I, que neutralizan completamente a los factores. El 20-30% de los pacientes con hemofilia A severa y menos del 10% de los pacientes con hemofilia B severa desarrolla inhibidores. La presencia de un inhibidor no modifica la frecuencia o severidad de las hemorragias, pero hace más dificultoso el manejo de las mismas.

En un paciente con hemofilia, un APTT prolongado que no corrige con el agregado de plasma normal, constituye un indicio importante de la presencia de inhibidor. El **diagnóstico** de los inhibidores se deberá realizar con el método de Bethesda modificado o Nijmegen. Se considera un título positivo $\geq 0,6$ UB/ml. El mayor riesgo de desarrollo de inhibidor se presenta en las primeras 20 exposiciones al FVIII/IX.

Los inhibidores se **clasifican** en inhibidores de:

- Baja respuesta: los títulos persisten por debajo de 5 UB/ml, aún después de la administración de FVIII o FIX.
- Alta respuesta: determinación del título de inhibidor mayor a 5 UB/ml en cualquier momento, que en general aumenta con la administración de FVIII/IX (respuesta anamnésica). Estos pacientes pueden presentar en algún momento títulos bajos (<5 UB/ml) o negativos como consecuencia de la falta de exposición al factor. En estos casos, el uso de FVIII/FIX en altas dosis está indicado solamente cuando la hemorragia pone en riesgo la vida del paciente, la vitalidad de un miembro o en caso de una cirugía.

La determinación del título de inhibidor deberá realizarse idealmente en un período de washout (48-72 hs. sin administración de factores), en las siguientes circunstancias:

- Al inicio del tratamiento sustitutivo: cada 5 días de exposición (DE) durante las primeras 20 exposiciones o cada 3 meses (lo que ocurra primero), luego cada 10 DE hasta la exposición número 50. (Nota: 1 DE es un día calendario, independiente de la cantidad de dosis de factor recibidas en esas 24 hs.).
- Luego de un tratamiento intenso (≥ 5 DE continuados) en pacientes mínimamente expuestos y en pacientes con hemofilia A leve.
- Previo a cirugía o procedimiento invasivo.
- Ante la falta de respuesta al tratamiento habitual de una hemorragia (no es necesario el *washout*).
- Cada 6 meses en pacientes en profilaxis.
- Una vez al año en todos los pacientes.
- En pacientes con hemofilia B ante la presencia de una reacción alérgica asociada a la infusión del FIX.

Manejo de los pacientes con inhibidores

El manejo de los pacientes con inhibidor comprende:

- Tratamiento de inmunotolerancia (IT) (1): es el único tratamiento demostrado efectivo para erradicar el inhibidor. Tasa de éxito de 60-80% en hemofilia A y $<40\%$ en hemofilia B. Es el tratamiento de elección en niños con hemofilia A severa con diagnóstico reciente de inhibidor.
- Tratamiento de los episodios hemorrágicos (1).
- Profilaxis con emicizumab (2A).
- Profilaxis con agentes bypaseantes (2A).

Los **agentes *bypaseantes*** disponibles para el tratamiento de los pacientes con inhibidor de alta respuesta son:

- concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa): producto derivado plasmático; contiene FII, IX y X no activados y VII activado; contiene trazas de FVIII. Dosis máxima: 100 UI/kg. Dosis máxima diaria: 200 UI/kg.
- FVII activado recombinante (rFVIIa): producto recombinante; no produce respuesta anamnésica.

Si bien la eficacia de ambos agentes ha sido ampliamente demostrada, está asociada a variaciones significativas intra e inter-individuales.

Tratamiento de eventos hemorrágicos en pacientes con hemofilia e inhibidor

El manejo de los sangrados en los pacientes con hemofilia e inhibidor depende del sitio y severidad del sangrado, del título y del tipo de respuesta del inhibidor, de la historia de respuesta del paciente al agente *bypaseante* y de la disponibilidad de los agentes terapéuticos.

Inhibidor de baja respuesta

- Hemorragias menores: FVIII-IX 50-100 UI/kg en bolo EV por día. La duración del tratamiento es de 2-3 días o hasta resolución del cuadro clínico.
- Hemorragias mayores: FVIII-IX 100 UI/kg en bolo EV como dosis inicial, seguida de 50-100 UI/kg cada 8-12 horas en bolo EV o 10 UI/Kg/hora en infusión continua. Monitorear en forma regular el nivel de factor VIII-IX deseado (>50%).

Si la respuesta clínica no es adecuada y/o no se alcanzan los valores plasmáticos de FVIII o FIX deseados, se recomienda aumentar las dosis y/o disminuir intervalos entre aplicaciones. Ante la persistencia de los síntomas administrar tratamiento indicado en pacientes con inhibidor de alta respuesta.

Inhibidor de alta respuesta

- Hemorragias menores: (independiente del título actual de inhibidor)
 - rFVIIa: 270 µg/kg/día en bolo EV, o 90 µg/kg cada 2 horas de 1-3 dosis/día o
 - CCPa: 50-100 UI/kg en bolo EV por día
 - La duración del tratamiento es de 2-3 días o hasta resolución del cuadro clínico. Si no hubiera respuesta al tratamiento, implementar esquema de manejo de hemorragia mayor.
- Hemorragias mayores: Iniciar el tratamiento en forma inmediata con rFVIIa 90-120 µg/kg cada 2 horas o CCPa 100 UI/kg. Evaluar título de inhibidor actual:
 - Título bajo (<5 UB/ml): tratamiento indicado en hemorragia mayor en pacientes con inhibidor de baja respuesta. Monitorear en forma regular el nivel de factor VIII-IX deseado (>50%). Considerar que alrededor del 5º día de inicio de FVIII/IX el título de inhibidor aumenta (>5 UB/ml). En este último caso se deberá utilizar agentes *bypaseantes*.
 - Título alto de inhibidor (≥ 5 UB/ml): rFVIIa: 90-120 µg/kg en bolo EV cada 2 horas durante las primeras 24-48 horas; luego prolongar intervalo de aplicación cada 3-6 horas, según evolución clínica. (En niños puede ser necesario utilizar una dosis mayor a 120 µg/kg).
- o
 - CCPa: 50-100 UI/kg cada 6-12 horas. (Es posible que en estas circunstancias la dosis máxima diaria de 200 UI/kg sea excedida. En este caso debe evaluarse riesgo/beneficio). Se recomienda incrementar la dosis o disminuir los intervalos de dosis si la respuesta clínica es parcial. Ante la falta de respuesta o progresión del cuadro, se sugiere cambiar por el agente *bypaseante* alternativo. Si la respuesta al tratamiento con el agente alternativo no es adecuada debería considerarse el tratamiento secuencial con ambos productos. (Terapia secuencial: CCPa 100 UI/kg, a las 6 horas rFVIIa 90 µg/kg cada 2 horas por 2-3 dosis; a las 4 horas nuevamente CCPa 100 UI/kg).
 - En caso de hemorragias musculares extensas o hematoma de músculo psoas, se sugiere realizar tratamiento indicado en hemorragia mayor.
 - Considerar las medidas adyuvantes en el tratamiento de las hemorragias, así como la rehabilitación kinésica y la profilaxis post evento (ver en capítulo profilaxis en pacientes con inhibidor).

Hemofilia B

En los pacientes con hemofilia B e inhibidor y antecedente de reacciones alérgicas, se recomienda el rFVIIa como tratamiento de elección para el manejo de los sangrados y/o profilaxis. En caso de necesidad de tratamiento urgente y falta de disponibilidad de rFVIIa, se pueden utilizar productos que contengan FIX con extrema precaución y bajo supervisión médica. Se recomienda premedicar con antihistamínicos y corticoides, y realizar tratamiento en centro asistencial (para tratar una eventual anafilaxia). En estos pacientes no se recomienda la IT.

Otras recomendaciones

- Antifibrinolíticos: pueden ser considerados asociados con rFVIIa especialmente para sangrados mucosos. La combinación de los antifibrinolíticos con CCPa es controvertida, debido al raro reporte de efectos adversos; se debe tener especial cuidado en pacientes adultos con comorbilidades asociadas.
- Hemofilia A leve/moderada e inhibidor: en pacientes que no presentan reacción cruzada (con el factor VIII endógeno) se podrá utilizar desmopresina (previo test con respuesta adecuada) ante sangrados menores, asociada a ácido tranexámico.

Profilaxis en pacientes con hemofilia e inhibidor

Para pacientes con hemofilia A severa no candidatos a IT o con fracaso a la misma y que presenten sangrados frecuentes o hemorragias mayores se recomienda profilaxis con emicizumab sobre la profilaxis con agentes bypaseantes. Además, la profilaxis con emicizumab puede ser indicada para posponer el inicio de la IT, por ejemplo, en pacientes con accesos venosos inadecuados.

En pacientes con hemofilia B y sangrados frecuentes o severos podría considerarse profilaxis con rFVIIa o CCPa (en ausencia de reacciones alérgicas al FIX).

- Emicizumab: se utiliza solo en pacientes con hemofilia A. La dosis de profilaxis es la misma que para pacientes sin inhibidor. (Ver capítulo de profilaxis)

Recomendaciones de uso en pacientes con inhibidor:

- los agentes bypaseantes deben suspenderse al menos 48 horas antes de comenzar la profilaxis con emicizumab.
- el título de inhibidor debe verificarse antes de iniciar el emicizumab.
- no se dispone de datos en pacientes menores de 1 año de edad.
- el dosaje de FVIII y el título de inhibidor se realiza utilizando el método cromogénico con reactivo bovino.
- en presencia de evento hemorrágico se recomienda uso de rFVIIa: la dosis inicial debe ser 90-120 µg/kg, que se repetirá a las 2 a 4 horas de acuerdo con la gravedad del sangrado y la respuesta clínica. Los sangrados menores pueden controlarse con una sola dosis. En caso de necesidad de uso de CCPa la dosis inicial no debe superar 50 UI/kg. Si el sangrado no se controla, dosis adicionales de CCPa se deben administrar bajo supervisión médica. Dosis total de CCPa no debe superar las 100 UI/kg en 24 horas.

El uso de emicizumab asociado a agentes bypaseantes (principalmente altas dosis de CCPa) puede aumentar el riesgo de fenómenos trombo-embólicos y microangiopatía.

- Agentes Bypaseantes (dosis profilaxis):
 - rFVIIa 90 µg/kg/día, o días alternos, o 90-270 µg/kg trisemanal.
 - CCPa 85 UI/kg (± 15%) trisemanal.

Bibliografía

- Guías de diagnóstico y tratamiento de la SAH, edición 2019.
- Guías para el Tratamiento de la Hemofilia. 3ª edición (2020). Federación Mundial de Hemofilia.
- Guía para el manejo de la hemofilia congénita. 3ª edición (2021). Fundación de la Hemofilia.

Hemostasia y trombosis

Coordinadoras:

Gallo, María del Carmen
emecegallo@yahoo.com.ar

Sánchez Luceros , Analía
sanchezluceros@hematologia.anm.edu.ar



Índice

Enfermedad de von Willebrand	195
Microangiopatía trombótica (MAT) en adultos y niños.....	211
Trombocitopenia inmune	225
Trombofilias	245
Trombofilia y embarazo	255
Manejo de antiplaquetarios en la práctica diaria: sangrados digestivo y cerebral, procedimientos y cirugías	261
Miocardopatías y tratamiento anticoagulante	279
Anticoagulación en prótesis valvulares cardíacas.....	285
Manejo de la anticoagulación periablación y cardioversión eléctrica en fibrilación auricular...	297
Recomendaciones para el manejo de la terapéutica anticoagulante en el perioperatorio y procedimientos invasivos.....	303
Agentes antitrombóticos en cardiopatías pediátricas congénitas y adquiridas	311
Trombocitopenia inducida por heparina (HIT).....	319
Trombosis venosa en sitios inusuales	335

Enfermedad de von Willebrand



Coordinadores:

Xavier, David Luis
xavierhematol@yahoo.com.ar

Autores:

Benzadon, Ricardo
Cambiazzo, Silvia
Casais, Patricia
Cédola, Alejandra
Gómez, Mariela
Martínez, Mónica
Molnar, Soledad
Riveros, Dardo
Rondot Radío, Pedro
Sánchez Luceros, Analía
Siccardi, Mariana

Declaración de conflictos de interés:

Analía Sánchez Luceros declara haber recibido financiamiento para investigación por parte de Takeda. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Definición y epidemiología.....	197
Biosíntesis del VWF y modulación por factores no genéticos	197
Genética	198
Clasificación.....	198
Diagnóstico clínico	199
Diagnóstico de laboratorio.....	199
Tratamiento: DDAVP (desmopresina), antifibrinolíticos, hemocomponentes y hemoderivados	202
Von Willebrand adquirido	205
Enfermedad de Von Willebrand en la mujer: menorragia y otros problemas ginecológicos, Embarazo y parto	207
Anexo: índice BAT de la ISTH.....	209

Abreviaturas:

AVWS	síndrome de von Willebrand adquirido
BAT	<i>bleeding assessment tool</i>
Cc.	concentrado
DDAVP	1-deamino 8-D-arginina vasopresina (desmopresina)
FVIII:C	factor VIII coagulante
HA	hemofilia A
HF	historia familiar
(U)HMWM	multímeros (ultra) alto peso molecular
PPP	plasma pobre en plaquetas
PRP	plasma rico en plaquetas
PT-VWD	(seudo) von Willebrand tipo plaquetario
RIPA	aglutinación plaquetaria inducida por ristocetina
VPN	valor predictivo negativo
VWD	enfermedad de von Willebrand
VWD1-2-3	enfermedad de von Willebrand tipo 1-2-3
VWF	factor de von Willebrand
VWFpp	propéptido del factor von Willebrand
VWF:Ag	antígeno de von Willebrand
VWF:RCo	cofactor de ristocetina
VWF:CB	capacidad de unión al colágeno del factor von Willebrand
VWF:FVIII	capacidad del factor von Willebrand de unirse al FVIII

Definición. La enfermedad de von Willebrand (VWD) se debe al déficit o disfunción de la proteína o factor de von Willebrand (VWF). El VWF es una glicoproteína plasmática que media la adhesión plaquetaria así como se une al FVIII circulante, contribuyendo entonces a la hemostasia primaria y a formar el coágulo de fibrina. VWD es usualmente hereditaria aunque hay formas adquiridas. Se transmite de manera autosómica dominante aunque hay formas codominantes y recesivas. El comportamiento clínico es heterogéneo: casos asintomáticos, otros con hemorragias cutáneo-mucosas y sangrado post desafíos hemostáticos hasta sangrados con riesgo vital.

Epidemiología. Es la coagulopatía hereditaria más frecuente aunque resulta muy difícil calcular su prevalencia. Distintas publicaciones la estimaron entre 1:100 y 1:10.000. Aproximadamente 1-2 x 1.000 son formas clínicamente relevantes que llevan a consultar. Entre 1 y 6 x 1.000.000 son formas severas con sangrado mayor. Entre 0.5 y 2% de la población presenta valores de VWF algo disminuidos: estos casos de “bajo von Willebrand” tienen una relevancia clínica incierta. Muchos son asintomáticos, con baja heredabilidad y sin evidencia de alteración en el gen VWF. Se discute si el “bajo VWF” es en realidad VWD aunque estudios recientes muestran un mayor riesgo relativo de sangrado.

Biosíntesis del VWF

El locus VWF se ubica en cromosoma 12p. Este gen se expresa en células endoteliales y megacariocitos. El VWF en parte se secreta en forma constitutiva y en parte se almacena (corpúsculos de Weibel Palade de las células endoteliales y gránulos alfa de megacariocitos y plaquetas) y es liberado en respuesta a estímulos. El VWF es una proteína multimérica resultado del ensamblaje de subunidades idénticas, formando cadenas lineales de tamaño variable o “multímeros”. El proceso consiste en la síntesis en megacariocitos y endotelio de un pre-pro-VW, la dimerización en el retículo endoplásmico, la multimerización y glicosilación del pro-VW en el Golgi y el empaquetamiento dentro de los gránulos alfa y cuerpos de Weibel Palade de UHMWMs (durante este paso se cliva el VWFpp). Una parte de los UHMWMs es liberada al plasma, quedando unidos a la célula endotelial donde ADAMTS13 los proteolisa a HMWM y otros más pequeños. Por último, los multímeros plasmáticos son internalizados por macrófagos de hígado y bazo: la velocidad de aclaramiento es mayor cuanto más glicosilados se encuentren.

Existen diferencias entre el VWF plaquetario y plasmático. El VWF plasmático deriva principalmente de la síntesis endotelial y su vida media es de 9 a 15 hs. En condiciones normales, no hay unión del VWF a las plaquetas circulantes. Cuando se produce injuria vascular, el VWF se une al colágeno expuesto mientras que el aumento del “shear rate” de la microcirculación induce un cambio conformacional que facilita la unión con la glicoproteína plaquetaria Ib plaqueta en causando la adhesión y activación de la plaqueta.

Factores que modifican los niveles de VWF

Diferentes factores ambientales y adquiridos pueden modificar los niveles de VWF (Tabla 1). Esto deberá tenerse en cuenta al momento de obtener una muestra para diagnóstico. El nivel de VWF depende en un 65% de la genética (locus VWF y otros loci) y en un 30% con el grupo sanguíneo AB0: los individuos del grupo sanguíneo 0 muestran valores de VWF más bajos. En estos casos una historia personal y familiar de sangrado va a favor de VWD real.

Tabla 1. Factores capaces de modificar los niveles de VWF

Aumento	Disminución
<ul style="list-style-type: none"> • Edad (neonatos y ancianos) • Raza africana (vs. caucásicos) • Incremento agudo: ejercicio, estrés, adrenalina, hemorragia, inflamación (IAM, trauma, cirugía), infección (hasta 2 semanas después) • Incremento crónico: daño endotelial (DBT), estrógenos, hipertiroidismo. En el embarazo aumenta 3-5 veces el basal luego del primer trimestre 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo • Ácido valproico • Grupo sanguíneo 0 • Anticuerpos anti VWF

Genética de la enfermedad de von Willebrand

La genética es compleja. Se han identificado diferentes mecanismos que llevan a la alteración del gen: mutaciones a nivel transcripcional, deleciones puntuales, duplicaciones, cambio del marco de lectura, etc. Los tipos 1, 2A, 2B y 2M son autosómicos dominantes, expresándose en heterocigotas. VWD1 puede mostrar penetrancia incompleta resultando en un fenotipo a/oligosintomático. Un VWD1 homocigota puede presentar un fenotipo pero esto no lo hace un VWD3. VWD2N y VWD3 son autosómicos recesivos por lo tanto se manifiestan fenotípicamente en homocigotas o heterocigotas compuestos (alelo mutado/alelo nulo). En estos casos, cada padre será portador y usualmente asintomático.

Clasificación

La VWD se clasifica según criterios desarrollados por el subcomité de VWF de la ISTH publicados por primera vez en 1994 y revisados en el año 2006 (Tabla 2).

Se reconocen dos tipos de defecto: cuantitativos (carencia parcial (VWD1) o (casi) total (VWD3) y cualitativos (molécula anormal, VWD2).

Tabla 2. Clasificación de la enfermedad de von Willebrand y características más relevantes

Tipo	Frecuencia*	Alteración genética	Herencia	Características biológicas
1	60-70 %	Cambios de sentido o mutaciones con sentido equivocado (90%). Alelo nulo (10%)	Autosómica dominante	Deficiencia cuantitativa parcial VWF:Ag 5-40 UI/dL Relación VWF:RCo /VWF:Ag >0.6 Formas con clearance acelerado y relación VWFpp/VWF >3 (VWD Vicenza, antes 1C)
2	20-30 %	Cambios de sentido		Defecto cualitativo Alteración en la capacidad de unión del VWF a plaquetas, colágeno o FVIII:C Relación VWF:RCo/VWF:Ag disminuida ≤0.6
2A		Mutaciones en dominios D1,D2, D3,A1,A2, o C-K	Autosómica dominante o recesiva	Disminución de multímeros de peso molecular alto e intermedio Disminución de unión a GPIIb/IIIa Falla la adhesión a plaquetas
2B		Mutaciones en dominio A1	Autosómica dominante	Disminución de HMWMs Aumento de afinidad por GPIIb/IIIa Unión a plaquetas en ausencia de estímulo Hiperagrega con dosis bajas de ristocetina 1/3 tendrá plaquetopenia
2M		Mutaciones en dominios A1 y A3	Autosómica dominante	Patrón multimérico normal pero con un defecto intrínseco no visible Disminución de adhesión a la GPIIb/IIIa o al colágeno
2N		Mutaciones en dominios D' D3	Autosómica recesiva	Patrón multimérico normal Niveles normales de VWF:Ag y VWF:RCo Anormalidad en la unión al FVIII:C Relación FVIII:C/FVW:Ag <0.6 Proteólisis acelerada del FVIII:C con disminución de sus niveles plasmáticos Plantea diagnóstico diferencial con HA
3	<5%	Alelos nulos	Autosómica recesiva o codominante	Nivel de FVW:Ag < 5 UI/dL o indetectable

*del total de casos de VWD

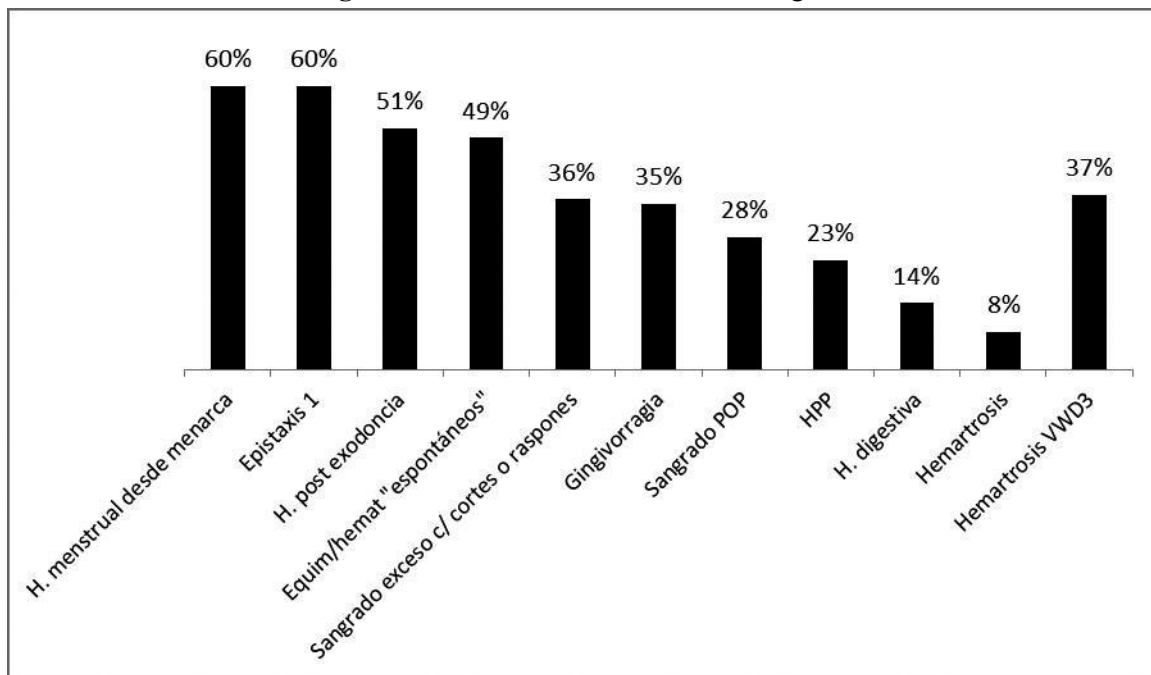
Diagnóstico clínico:

El diagnóstico de VWD se basa: **clínica** de sangrado significativo, **historia familiar** de VWD o de sangrado (ausente en las formas recesivas) y **niveles de VWF descendidos** en más de una ocasión.

En lo concerniente a la clínica, debemos recordar que:

Los síntomas de sangrado más frecuentes se resumen en la Figura 1. Usualmente compromete piel y mucosas. En las formas leves puede estar ausente y presentarse sólo ante desafíos hemostáticos como exodoncias o cirugías (en especial plásticas y ORL). Las mujeres suelen ser más sintomáticas. Recordar que hasta 25% de normales refiere algún síntoma hemorrágico (pero apenas 8% presenta 2 síntomas). La presencia de 3 síntomas de sangrado tiene 99% de sensibilidad para identificar un trastorno de la hemostasia.

Figura 1. Frecuencia de síntomas de sangrado



1 tiende a disminuir con la edad. H hemorragia. POP postoperatorio. PP posparto

La severidad del sangrado muestra correlación con el nivel residual de FVIII. En las formas severas (VWD3) así como en el VWD2N la clínica se asemeja a la hemofilia, con sangrado en músculos y articulaciones y hemorragia digestiva.

Se han publicado diferentes índices para adultos y niños que facilitan sistematizar el interrogatorio del sangrado. Estos índices ayudan a establecer si el sujeto "sangra más que lo normal": un valor bajo tiene un alto VPN e identifica a aquél que NO necesita estudiarse. Son complejos de utilizar y pueden resultar inaplicables en pacientes sin historia de desafíos hemostáticos (pediatría).

El Anexo 1 detalla el índice BAT.

Una historia familiar positiva requiere historia de sangrado mucocutáneo o laboratorio compatible en, al menos, un consanguíneo de primer grado o dos de segundo grado. En las formas recesivas la HF es negativa. En VWD1 la HF puede estar ausente debido a la penetrancia variable.

Recomendaciones en relación a la evaluación inicial:

1. Uso de un índice estandarizado para recolectar los síntomas de sangrado (grado 2B)
2. En pacientes o familias con un diagnóstico "histórico" de VWD, sugerimos confirmar la exactitud de ese diagnóstico (grado 1)

Diagnóstico de laboratorio

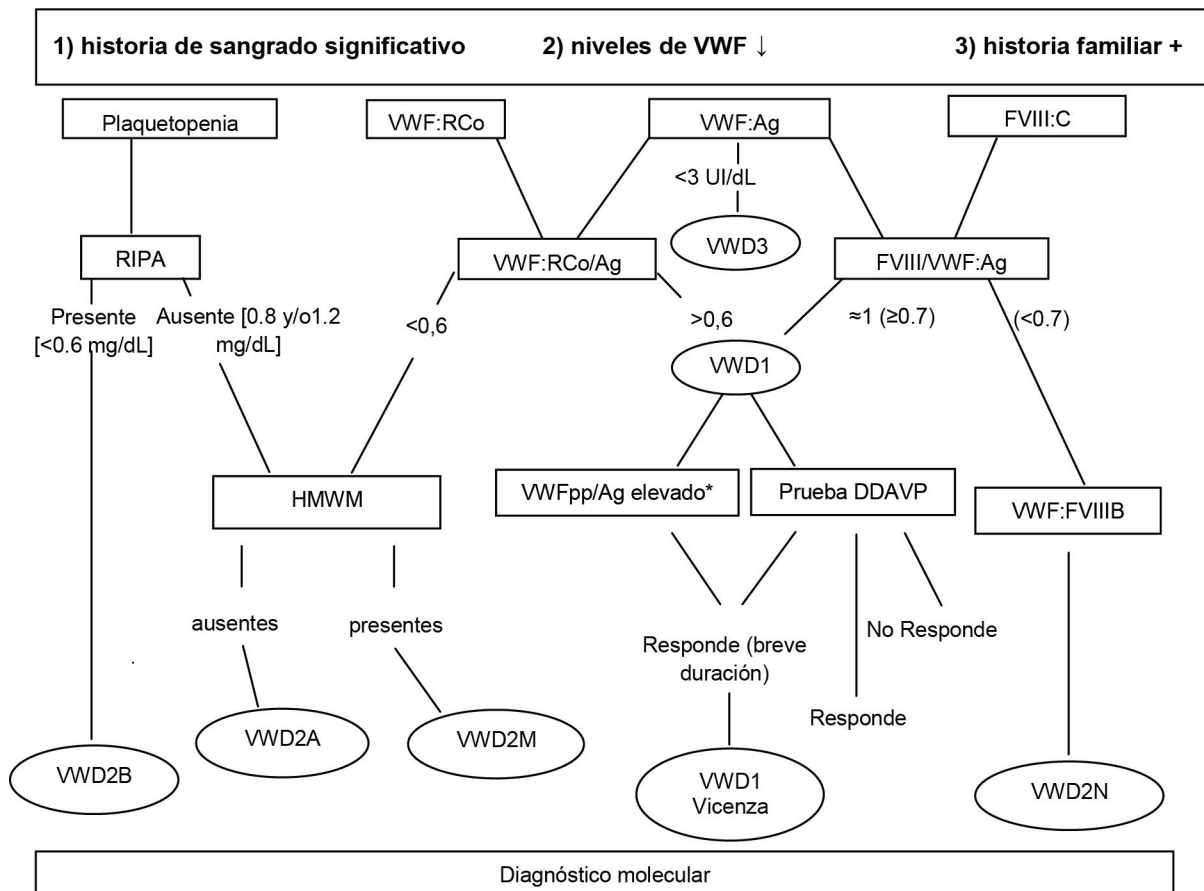
No existe un único test que permita confirmar el diagnóstico de VWD. Al momento de la toma de muestra

deben asegurarse condiciones preanalíticas adecuadas que eviten aumentos espurios del nivel de VWF que enmascaren el diagnóstico.

El laboratorio inicial comprende la determinación de plaquetas, APTT, FVIII:C, VWF:Ag y VWF:RCo. El tiempo de sangría prolongado (Ivy o template) o la adhesividad plaquetaria disminuida no son pruebas actualmente consideradas para el diagnóstico. Cuando VWF:RCo sea menor a 30%, tendremos diagnóstico *definitivo* de VWD. Si el valor es menor a 10% sugiere VWD3 (en especial en presencia de FVIII:C $\leq 10\%$) y un FVW:Ag $< 3\%$ lo confirma. Cuando el cociente VWF:RCo/VWF:Ag resulte < 0.7 sugiere la presencia de una molécula disfuncional que obliga a realizar pruebas adicionales para identificar las variantes 2A, 2B o 2M. Una relación FVIII:C/FVW:Ag < 0.7 sugiere variante 2N debiendo realizarse prueba de enlace al FVIII (VWF:FVIII B) que permite la confirmación y el diagnóstico diferencial con HA: sin embargo, el diagnóstico definitivo de esta variante surge del estudio molecular. La Figura 2 resume la marcha diagnóstica.

En las formas leves, el laboratorio inicial puede no ser concluyente. En estos casos, en especial si hay clínica compatible, el laboratorio deberá repetirse en una segunda ocasión y no más de 3 veces. Esto podría ser particularmente necesario en pediatría así como en mujeres en edad fértil en las cuales la nueva muestra puede tomarse durante la menstruación. Los recién nacidos no deberían estudiarse antes de los 6 meses excepto cuando haya necesidad de cirugía e HF de enfermedad severa.

Figura 2. Algoritmo de diagnóstico ante sospecha de VWD



*cociente > 2 muy sugerente de sobrieda acertada y respuesta a desmopresina de breve duración

Otras pruebas de laboratorio:

- **VWF:GP1bM, VWF:GP1bR, VWF:Ab.** Nuevas técnicas automatizadas no agregométricas. Utilizan GP1b α mutada o recombinante o anticuerpos dirigidos contra un epítipo del dominio A1. Brindan una información funcional equivalente al VWF:RCo. Aún sin aplicación extendida en la clínica.

- **PFA100:** estudio funcional de mayor sensibilidad que el tiempo de sangría. Su utilidad como herramienta de diagnóstico no está clara.

- **RIPA:** agregación plaquetaria del PRP del paciente en presencia de concentraciones crecientes de ristocetina (0.25-1.2). La agregación a concentraciones ≤ 0.7 (usualmente 0.5-0.6) indica mayor afinidad del VWF por la GP1b y sugiere VWD2B o PT-VWD. En VWD3 y en una minoría de VWD1 RIPA mostrará ausencia de agregación con concentraciones de 0.8 o mayores.

- **VWF:CB.** Prueba funcional que mide unión al colágeno. Necesita de la presencia de HMWMs. Podría ser una herramienta complementaria para la diferenciación entre VWD1 y subtipos 2A y 2B (en 2M es normal).

- **Multímeros de VWF en gel de baja y alta resolución:** permite separar casos con todos los multímeros presentes (VWD1, VWD2M y VWD2N) de aquéllos donde faltan multímeros de peso alto e intermedio (VWD2A). La mayoría de VWD2B tiene disminución o ausencia de HMWMs. En VWD3 todos los multímeros están ausentes.

- **Propéptido (VWFpp):** circula en plasma como un homodímero. En condiciones normales, su concentración es proporcional al nivel de VWF:Ag. Por su vida media corta (2-3 hs) y diferente al VWF, permite identificar casos donde la sobrevivencia del VWF está acortada (VWD1 Vicenza, algunos VWD2A y algunas formas adquiridas): estas condiciones cursan con una relación VWFpp/VWF:Ag > 2 .

El paciente con valores de VWF 30-50%

Estos pacientes con “bajo VWF” pueden ser formas leves de VWD reales o no. Se ha demostrado que niveles de VWF 30-50% se acompañan de un riesgo relativo para hemorragia de 1.9 (“personas con tendencia al sangrado”). Estos individuos presentan ciertas características que los diferencian de aquéllos con VWD definitivo (Tabla 3). Una historia de desafíos hemostáticos sin sangrado en un sujeto de grupo sanguíneo 0 sugiere que probablemente no se trate de VWD. En cambio, si no tuvo desafíos hemostáticos no podrá descartarse por completo que se trate de VWD: en este caso cabe la posibilidad de que el sujeto necesite soporte hemostático ante procedimientos invasivos. En sujetos con “bajo VWF”, una historia de sangrado grave debe hacer sospechar la presencia de otra coagulopatía.

Tabla 3. Diferentes características según nivel residual de VWF (Ag o RCo)

Definitivamente VWD	Bajo VWF
<30 UI/dL (<30%)	30-50 UI/dL (30-50%)
Correlaciona con:	Mayor prevalencia grupo sanguíneo 0 (Modesto) factor de riesgo para sangrado
- Síntomas de sangrado	Baja heredabilidad
- Heredabilidad	Baja penetrancia
- Alta penetrancia	95% multímeros normales
- Presencia de multímeros anormales	50% sin alteraciones gen VWF
Cosegrega con mutaciones del locus VWF	Procedimientos invasivos pueden no necesitar tratamiento, en especial si ya hubo desafíos hemostáticos sin sangrado (pero...otras veces sí)
Necesidad de tratamiento constante	

Recomendaciones en relación a las pruebas de diagnóstico:

1. Asegurar condiciones preanalíticas adecuadas a fin de evitar falsos normales/descensos. En recién nacidos, evitar estudios diagnósticos antes de los 6 meses de edad, excepto necesidad de cirugía e HF de enfermedad grave (grado 1)
2. Laboratorio inicial: plaquetas, TTPA, FVIII, VWF:Ag, VWF:RCo (grado 1)
3. RIPA y multímeros (a pesar de que por su complejidad no están al alcance de la mayoría de los laboratorios), deberían realizarse en presencia de plaquetopenia o discordancia VWF:RCo/VWF:Ag. Esto evitará que “todos los casos resulten VWD1” y permitirá diferenciar 2A de 2M (grado 1)
4. Un valor de VWF <30% establece el diagnóstico de VWD (grado 1). Lo anterior no excluye el diagnóstico de VWD en individuos que presenten valores 30-50% si hay evidencia clínica y/o familiar de VWD o presencia de otros familiares con niveles equivalentes o se identifica una alteración en el locus del VWF.
5. Los sujetos con VWF 30-50% e historia significativa de sangrado deben considerarse portadores de

- un trastorno hemorrágico y con riesgo aumentado de sangrado. Estos pacientes pueden requerir el uso de agentes hemostáticos en situaciones de riesgo (grado 2B).
6. Los sujetos con VWF 30-50% y grupo sanguíneo no-0 deberían estudiarse en más de una ocasión, en especial si presenta clínica de sangrado o familiares con niveles equivalentes (grado 3)
 7. La evaluación exhaustiva del VWD2 es compleja y accesible sólo a laboratorios especializados. Una evaluación mínima y clínicamente útil incluye FVIII:C, recuento plaquetario y agregación con dosis bajas de ristocetina: permitirá sospechar VWD2B y VWD2N que tienen requerimientos especiales (grado 2A)
 8. Es apropiado estudiar a los familiares de un caso índice, aún aquellos asintomáticos (grado 2A)
 9. El estudio genético estará indicado cuando sirva para clarificar el diagnóstico o modificar el manejo (VWD Vicenza, VWD2, VWD3) (grado 1)

Tratamiento

DDAVP o desmopresina. Análogo sintético de la vasopresina. Provoca la liberación del VWF almacenado en el endotelio, no así el plaquetario. Poco efecto presor, antidiurético y uteroconstrictor. **Es el tratamiento de primera elección.** 90% de los VWD1 serán respondedores. En VWD2B puede agravar la trombocitopenia por lo que algunos la contraindican en este subtipo. En VWD1 Vicenza y en VWD2N, pueden alcanzarse valores hemostáticos de FVW o FVIII:C aunque desaparecen rápidamente. VWD3 no responde.

Efectos colaterales: enrojecimiento facial y en la región de la esclavina, tos, cefalea, hiper/hipotensión, parestesias, antidiuresis (con eventuales retención hídrica, hiponatremia y convulsiones, en especial con dosis repetidas, en pacientes sobrehidratados o uso en post operatorio), molestias abdominales. En infusiones sucesivas se pierde progresivamente el efecto hemostático ($\approx 30\%$) pero conserva el efecto antidiurético. Se han reportado eventos trombóticos en pacientes añosos o con uremia así como en mujeres jóvenes sometidas a cirugía mayor y que recibían anticonceptivos hormonales. En pacientes con HTA no controlada, IAM o ACV recientes o historia de angina de pecho, utilizar sólo con autorización cardiológica.

Prueba de respuesta a la desmopresina: deberá ofrecerse a todo paciente neodiagnosticado con VWD no-2B no-3, en especial con niveles de VWF 10-30% y de FVIII:C $>20\%$. Los pacientes con niveles menores en general no logran una respuesta útil. La prueba se realiza una sola vez en la vida, fuera de un sangrado activo y antes de su uso clínico. Se debe comparar el nivel basal preinfusión con el que se alcanza a los 60 minutos. La realidad muestra que FVIII:C y VWF siguen aumentando y que a los 120 minutos los valores son casi siempre más altos que a los 60 (excepto en variantes con sobrevida acortada). Se recomienda también una medición a las 4 horas (para ver duración de la respuesta) aunque en la práctica resulta engorrosa. Se considera una respuesta positiva cuando VWF:RCo y FVIII:C alcanzan $>50\%$

Algunos consideran a la respuesta a desmopresina como una prueba útil para el diagnóstico de la variante. Ya se mencionó la respuesta breve de VWF y FVIIIc en caso de VWD1 Vicenza y VWD2N, respectivamente. Una caída en el recuento de plaquetas es sugestiva de VWD2B. Puede ser de utilidad para diferenciar entre VWD1 severo y VWD3 o entre VWD2M y VWD1 cuando el cofactor es muy bajo.

En quién no realizar la prueba: sujetos añosos con o sin historia cardiovascular, personas con enfermedad arterial conocida. Embarazadas. Niños menores de 2 años. En niños mayores, en especial aquellos con malos accesos venosos, limitar a casos donde el costo/beneficio lo justifique.

Dosis de desmopresina: disponible en ampollas de 4 y 15 microgramos. La dosis es 0,3 microgramos/kg en 50 ml de solución salina en goteo EV de 15-30 minutos. Aguardar otros 30 minutos antes de comenzar el procedimiento. No administrar más de 2 dosis consecutivas, ni con intervalos menores a 12 hs ni por más de 3 días ya que presenta taquifilaxia.

Desmopresina uso subcutáneo: la ampolla que contiene 15 microgramos es adecuada para su administración SC. Simplifica el manejo ante procedimientos menores o ambulatorios. En estos casos deberá aguardarse 60-90 minutos antes de comenzar la intervención.

Duración del efecto hemostático: los niveles hemostáticos suelen mantenerse 4 a 8 horas (dependiendo

del pico alcanzado), excepto en pacientes con molécula anormal (VWD1 Vicenza, y algunos VWD2A y VWD2N): en estos casos deberán utilizarse concentrados ya que las dosis adicionales de desmopresina no pueden administrarse antes de 12 horas y muestran una respuesta 30% menor. Los concentrados también serán de elección en cirugías prolongadas o cuando se anticipe la necesidad de tratamiento postoperatorio por varios días.

Desmopresina en pediatría: contraindicada en menores de 6 meses y hasta los 2 años porque puede causar hiponatremia y convulsiones. Si después de una consideración cuidadosa, se decide su empleo, se recomienda la restricción hídrica y el monitoreo del balance hídrico y del sodio (por lo menos 2 determinaciones en las primeras 24 hs). Contraindicado en niños con historia de convulsiones. No administrar dosis mayores a 20 microgramos. Limitar a 20 ml el volumen de la infusión.

Uso de desmopresina en pacientes sin prueba de respuesta previa y que deben ser sometidos a algún procedimiento invasivo: esta situación no es infrecuente. A sabiendas de que la gran mayoría de VWD1 responderá, la tentación de emplear desmopresina “a ciegas” es grande, y así evitar el uso de hemoderivados y hemocomponentes. En procedimientos de bajo riesgo puede utilizarse (en exodoncias, sumar antifibrinolíticos). En procedimientos más complejos, deberá discutirse con el paciente la posibilidad de que el uso “a ciegas” falle debiendo recibir terapia de remplazo cuya disponibilidad deberá preverse. En procedimientos de muy alto riesgo y en aquellos donde la consecuencia del sangrado pudiera comprometer la función o la vida es preferible la terapia de remplazo.

En todos los casos, *a posteriori* se deberá realizar la prueba de respuesta a fin de confirmar que el buen resultado no fue debido al simple azar.

Antifibrinolíticos: podrán ser usados en casos de sangrado mucoso, particularmente luego de amigdalectomía, epistaxis, extracción dentaria y menorragia. Como único tratamiento si el sangrado es pequeño o como adyuvante en sangrados más severos. Por vía tópica, en forma de buches, o por uso oral o endovenoso.

Dosis de ácido tranexámico: pediatría: 25 mg/kg/dosis (dosis máxima 1.5 g/dosis) vía oral. Adultos: 10 mg/kg (EV) o 20 mg/kg (oral) cada 6-8 hs o 500-1000 mg cada 8 hs.

Dosis de ácido epsilonaminocaproico: pediatría y adultos: 25-50 mg/kg/dosis. Cada 4-6 horas.

Como efectos adversos de ambos se observan náuseas, vómitos, diarrea. Ambas deben ajustarse o evitarse en caso de insuficiencia renal. Contraindicados en hematuria de origen renal o ureteral.

Terapia de remplazo con hemoderivados comerciales o hemocomponentes

Son la opción de elección en pacientes que no responden o tengan CI para desmopresina. También en procedimientos en sitios u órganos de difícil visualización, sitios en donde un sangrado sería devastador, intervenciones con gran disección de tejidos o de larga duración o procedimientos de alta demanda hemostática. También cuando se anticipe que el soporte hemostático deberá mantenerse por más de 3-4 días consecutivos.

Crioprecipitados 1 u cada 5-10 kg de peso, una o dos veces al día. Sólo si son la única opción disponible.

Hemoderivados de origen comercial. Deben utilizarse concentrados que garanticen una relación FVW:RCo/FVIIIc ≥ 1 así como un contenido adecuado de HMWMs y una adecuada vida media del VWF:RCo. Existe una gran variabilidad en el contenido relativo de FVIIIc y de VWF:RCo entre las diferentes marcas comerciales (Tabla 4).

TENER EN CUENTA que habitualmente el nombre comercial (X500 o Z1000) alude al contenido de FVIII:C y no al contenido de VWF.

La dosis depende de la exigencia hemostática del procedimiento. El objetivo de la terapia de remplazo es alcanzar niveles de FVIII:C y VWF:RCo $>50\%$ ($\approx 100\%$ en caso de cirugía mayor o sangrado de SNC o retroperitoneal) y mantenerlos el tiempo suficiente para permitir la cicatrización. Para la prevención del sangrado quirúrgico, la dosis suele calcularse en UI FVIII/kg peso. La frecuencia de aplicación así como la duración de la terapia de remplazo se deben ajustar al riesgo del procedimiento (Tabla 5).

Concentrados puros de VWF, ni el plasmático ni el recombinante están disponibles en el país. Son inadecuados para la emergencia ya que, al no aportar FVIII, se requieren de 6 a 8 hs para que el organismo sintetice FVIII endógeno suficiente. Recientemente se ha administrado conjuntamente rVWF con rFVIII en relación 1.3:1 (VWF:RCo/FVIII:C). El Cc. de VWF parece especialmente apropiado para la profilaxis de largo plazo.

Efectos adversos de los Cc: alergia, anafilaxis, rash urticariano, prurito, opresión torácica. En estos casos, disminuir el ritmo o suspender la infusión. Utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, obesidad, edad avanzada o que reciban terapia de remplazo hormonal. Luego de varios días de terapia de remplazo se sugiere monitorear los niveles de FVIII evitando valores por encima de 250% por el riesgo de trombosis.

Entre 5 y 10% de los pacientes con enfermedad VWD3 politransfundidos desarrollan aloanticuerpos, a partir de lo cual pierden la respuesta a productos que contengan VWF pudiendo sufrir, además, reacciones anafilácticas graves. El manejo ulterior de estos pacientes será con concentrados de FVIII de alta pureza o recombinantes, rFVIIa, concentrados de plaquetas y antifibrinolíticos

Concentrados plaquetarios podrían tener un lugar en VWD2B con plaquetopenia significativa. También en VWD3 con sangrado persistente luego de la infusión de concentrados, en especial cuando haya aloanticuerpos. Además, son el tratamiento de elección en PT-VWD.

Tabla 4. Concentrados comerciales de FVIII+VWF

Nombre comercial	Presentación	Volumen en ml	Actividad FVIII:C por vial	Actividad FVW:R-Co por vial
HEMATE P	250-500-1000	5-10-15	250-500-1000	600-1200-2400
WILATE	450-500-900-1000	5-5-10-10	450-500-900-1000	400-500-800-1000
FANHDI	250-500-1000-1500	10-10-10-15	250-500-1000-1500	300-600-1200-1800

* Actividad de VWF medida como cofactor de ristocetina (VWF:RCo)

Tabla 5. Dosis de concentrados de FVIII/VWF en diferentes situaciones clínicas

Tipo de cirugía	Dosis FVIII (u/kg)	Frecuencia infusión	Objetivo a alcanzar (FVIII)*
Mayor	50	1/d hasta 1/d x medio	100% D1-3. Luego, >50% al menos hasta D7
Menor	30	1/d hasta 1/d x medio	>50% D1-3. Luego, >30% al menos hasta D5-7
Cesárea Parto vaginal Anestesia regional	30-40	única	>50%
Extracción dentaria	20-40	única	30-50% (al menos x 6 hs)
Sangrado espontáneo o postraumático	20-40	única (infusiones ulteriores según necesidad clínica)	>30%
Profilaxis en sangrado severo y recurrente	20-40	2-3 veces x semana	Ajustar según respuesta clínica

*Al menos en cirugía mayor, se recomienda también buscar y mantener VWF:RCo >50%. Una dosis de 1 u/kg incrementa el nivel de FVIII en \approx 2% y el de VWF:RCo en 1.5-2%

Profilaxis

La profilaxis a largo plazo en pacientes con VWD con fenotipo severo está aún en estudio. Se desconoce la edad óptima de inicio, así como la dosis y el tipo de concentrado. Por lo que se deberá valorar beneficios y riesgo de cada paciente individual. Estaría indicada en pacientes con sangrado severo (requerimiento de transfusión, internación, etc.) y recurrente, tales como epistaxis severa, sangrado gastrointestinal recurrente

(por ej., asociado a angiodisplasia), hemartrosis o menorragia.

Resultan adecuados los concentrados de FVIII-VWF así como los concentrados puros de VWF. Los estudios realizados administraron dosis de 30–50 UI/kg VWF:RCo, 2–3 veces por semana o en el día 1 y 2 del ciclo menstrual.

El primer concentrado recombinante (rVWF) es el vanicog alfa: Vonvendi (USA), Veyvondi (Europa). En el año 2015 fue aprobado en adultos y en el año 2018 en profilaxis quirúrgica.

En la actualidad se necesitan investigaciones adicionales que se enfoquen en los siguientes temas:

- 1) Ensayos randomizados controlados en el uso de profilaxis.
- 2) Estudios sobre el uso de derivados del plasma versus concentrados de rVWF para la profilaxis.
- 3) Rol de las terapias antiangiogénicas concomitantes con profilaxis para el sangrado gastrointestinal (por ejemplo, talidomina y lenalidomida) y otros estudios más pendientes en investigación.

Recomendaciones en relación a la terapéutica:

- 1) Se deberá realizar una prueba de respuesta a la desmopresina en todo paciente diagnosticado con VWD y VWF:RCo >10%. Se deberá medir FVIII, VWF:Ag y VWF:RCo basalmente, a la hora y a las 2-4 hs (grado 1)
- 2) En respondedores, el tratamiento con desmopresina deberá preferirse a la terapia de remplazo, excepto en aquéllos que presenten alguna contraindicación para su uso (grado 1)
- 3) Cuando se utilice terapia de remplazo, deberá seleccionarse un producto con adecuado contenido de VWF en relación a FVIII, manufacturado con métodos adecuados de inactivación viral, ajustando las unidades de FVIII:C y VWF:RCo a infundir, así como la duración, a la complejidad del procedimiento (grado 1).

La profilaxis deberá considerarse excepcionalmente, independientemente del tipo de VWD, en casos con sangrado severo o recurrente. En estos casos, deberá utilizarse preferentemente, un concentrado puro de VWF (grado 2A)

Terapia antitrombótica

En pacientes con VWD y enfermedad cardiovascular que requieren tratamiento con agentes antiplaquetarios o terapia anticoagulante, se recomienda su administración con un estricto control de seguimiento.

Es importante reevaluar el riesgo de sangrado a lo largo del curso del tratamiento. Los pacientes con fenotipo de sangrado severo pueden requerir profilaxis con concentrado de VWF para prevenir eventos hemorrágicos. En cuanto a la tromboprofilaxis en cirugía en los pacientes de alto riesgo trombótico se puede considerar el uso de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular, y según algunos protocolos de cirugía ortopédica se incluye el uso de aspirina.

Hay casos de episodios tromboembolismo venoso en pacientes que reciben reemplazo de VWF, pero su incidencia es baja, esto es más común en pacientes que tienen factores de riesgo (por ejemplo, obesidad, avanzada edad, uso de estrógenos y otros).

Para algunos autores la complicación trombótica puede estar asociada a un elevado nivel de VIII:C y VWF luego de un reemplazo prolongado.

Se aconseja evitar niveles plasmáticos de FVIII > 250 IU/dL y VWF: Rco > 200 UI/dL en el postoperatorio.

En los pacientes con eventos isquémicos recientes o VTE se sugiere mantener niveles por debajo de 150%. También es importante el uso de medios mecánicos y la movilización precoz.

Von Willebrand adquirido (AVWS)

Mucho más infrecuente que la forma hereditaria. Deficiencia cuantitativa o funcional del VWF. Aparición de síntomas hemorrágicos en un adulto sin historia previa de sangrado a pesar de desafíos y sin historia familiar. Resulta muy orientador cuando, a la vez, se identifica otra patología potencialmente causante de AVWS. Las enfermedades más frecuentemente asociadas son: linfoproliferativas y gammapatías (48%), cardiovasculares (21%), mieloproliferativas (15%), otras neoplasias (5%) y enfermedades autoinmunes (2%).

Fisiopatología: menor síntesis (hipotiroidismo) o remoción acelerada de la proteína a través de diferentes mecanismos: autoanticuerpos (inespecíficos o dirigido contra dominios funcionales del VWF); adsorción del VWF por un clon de células malignas o atípicas (por ej. tumor de Wilms, enfermedad de Gaucher);

mayor proteólisis del VWF (mieloproliferativos); pérdida de HMWMs bajo condiciones de alto “shear rate” (angiodisplasia, valvulopatías). Ningún mecanismo es específico de una enfermedad, incluso en algunas enfermedades varios mecanismos pueden estar presentes.

Clinica: similar a la forma congénita pero se presenta a menudo en pacientes de mayor edad, alrededor de los 60 años. En la población pediátrica, el AVWS es mucho más raro, pudiendo presentarse en asociación con tumor de Wilms y otros.

Laboratorio: se caracteriza por niveles bajos de factor VIII y VWF, pronunciado descenso de VWF:RCo y VWF:CB. El cociente VWF:RCo/VWF:Ag está frecuentemente bajo (VWD2). Debido a la etiología diversa del AVWS, las pruebas de laboratorio no presentan un patrón constante. La síntesis acelerada/mayor proteólisis que caracteriza a la mayoría de la formas de AVWS se traduce en un cociente VWFpp/VWF:Ag elevado. El patrón multimérico suele demostrar la falta de HMWM (VWD2). En caso de un inhibidor, la mezcla de plasma del paciente con un pool de plasmas normales no corrige los niveles disminuidos de VWF:RCo.

Tratamiento: sólo se tratan aquellos pacientes sintomáticos o que deban someterse a procedimientos invasivos, Para determinar la terapéutica se debe considerar la enfermedad subyacente y el mecanismo fisiopatológico. Con frecuencia alcanza con tratar la enfermedad de base (reemplazo valvular, corrección del hipotiroidismo, tratamiento del tumor de Wilms). Las opciones disponibles para la forma congénita pueden ser eficaces en AVWS, aunque la duración de la respuesta puede ser menor, relacionada con una depuración acelerada del VWF liberado o infundido. Por lo tanto, para tratar una hemorragia activa o prevenir sangrado en una cirugía mayor podrían ser necesarias infusiones más frecuentes. Se recomienda realizar prueba de desmopresina evaluando respuesta y duración. En no respondedores o respuestas de corta duración, utilizar concentrados: es recomendable medir el nivel de FVIII a las 12 hs. de la infusión ya que los pacientes con inhibidores pueden requerir dosis más altas que las usuales. La inmunoglobulina endovenosa es una opción en casos asociados a enfermedades autoinmunes, linfoproliferativos y gammopatías monoclonales. También en caso de sangrado continuado a pesar de otras terapéuticas y como preparación para cirugía. La respuesta a inmunoglobulina EV demora al menos 1-2 días y se mantiene por 2-3 semanas, por lo cual la indicación preferente es fuera de la emergencia. En autoanticuerpos tipo IgM, gammaglobulina EV suele fracasar siendo preferible el concentrados de VWF/FVIII. En casos refractarios se ha publicado el uso de plasmaféresis o inmunoadsorción. El rFVIIa fue eficaz para controlar el sangrado pero conlleva riesgo trombótico en pacientes que suelen ser de edad avanzada.

Recomendaciones en relación a AVWS:

- 1) Diagnóstico: FVIII, VWF, VWF:RCo (Grado 1). Cuando sea posible: VWF:CB, cociente VWFpp/VWF:Ag y patrón multimérico (Grado 1). En pacientes con síntomas de reciente comienzo y enfermedad de base conocidamente asociada a AVWS.
- 2) Tratamiento: enfermedad de base. Desmopresina (con prueba previa para evaluar duración de la respuesta). En no respondedores, concentrados de VWF/FVIII con control del nivel de FVIII:C a las 12 hs post infusión. (Grado 2A)

Enfermedad de von Willebrand en la mujer: menorragia y embarazo

Debido al desafío hemostático que deben enfrentar en relación con el ciclo menstrual y durante el embarazo y parto, las mujeres están más predispuestas a las manifestaciones hemorrágicas de todos los trastornos de coagulación, incluso aquellos leves.

Menorragia: se observa en hasta 50% de las mujeres con VWD. Por otra parte, en mujeres con menorragia la prevalencia de VWD es cercana al 15%

El tratamiento de la menorragia asociada a VWD varía de acuerdo a las cuestiones personales así como a planes de un embarazo próximo o futuro.

Tratamiento con fármacos hemostáticos:

- Antifibrinolíticos: de fácil acceso. Administración oral y bajo costo. Los disponibles en nuestro país son: ácido tranexámico (10-20 mg/kg cada 8 hs.) y ácido epsilon aminocaproico (50 mg/kg/ cada 6 hs.). Por 4-7 días.

- Desmopresina subcutánea: dosis 0.3 µg/kg/día, los días 2 y 3 del ciclo. Deben utilizarse las ampollas de 15 µg. Recordar que con las dosis repetidas se puede perder parte de la eficacia hemostática, pero se conserva todo el efecto antiidiurético. Restringir la toma de líquidos a no más de 1 litro día en los días que reciba la medicación.
- Terapia de remplazo: con concentrados de FVIII/VWF. Esta indicación está reservada para casos severos o VWD3, cuando el síntoma sea grave como para necesitar internación.

Tratamientos hormonales: en casos donde no se planee embarazo. Ninguna combinación de ha demostrado ser superior. El especialista deberá decidir la más adecuada a cada caso. Las opciones incluyen:

- Anticonceptivos combinados
- Inhibidores GnRh
- DIU liberador de hormonas-levonorgestrel (Mirena®)

Tratamientos quirúrgicos:

- Embolización selectiva
- Ablación endometrial
- Histerectomía (situaciones donde no sea necesario preservar fertilidad)

Otros problemas ginecológicos en mujeres con VWD

- *Quiste folicular hemorrágico* (6,8%) con sangrado limitado al folículo, o con vuelco al peritoneo, ligamentos anchos o retroperitoneo. De ahí que la conducta en agudo pueda ser expectante o quirúrgica, de acuerdo a la severidad del sangrado. Para prevenir recurrencias a largo plazo, pueden indicarse anovulatorios combinados para suprimir la ovulación e incrementar los niveles de factores.
- *Endometriosis:* el mecanismo se desconoce. Probablemente relacionado con menstruación abundante y retrógrada.

Aunque sin una relación causal, es más probable que las mujeres con VWD pongan de manifiesto lesiones orgánicas uterinas con más facilidad que mujeres sin diátesis: miomas, pólipos e hiperplasia endometrial.

Embarazo y parto: los niveles de VWF y FVIII:C aumentan tempranamente en el embarazo normal hasta alcanzar 2 a 3 veces el basal en el tercer trimestre. Estos niveles caen después del parto, retornando al nivel pre-embarazo a los 7 a 15 días post-parto. Las mujeres con VWD tienen un riesgo aumentado de hemorragia post-parto (20-30%, según la variante de VWD).

Se recomienda que mujeres con VWD1-2-3, con niveles de FVIII:C o de VWF:RCo menores al 50% y una historia de sangrado severo, sean derivadas para cuidado obstétrico multidisciplinario y monitoreo apropiado de la enfermedad en centros de alta complejidad. En caso de procedimientos invasivos durante el embarazo, deberán monitorearse los valores de laboratorio: en caso de valores <50%, se deberá administrar desmopresina o concentrados. Con el objeto de planificar la conducta para el parto, los parámetros de laboratorio deberán ser chequeados luego del 7° u 8° mes, salvo que ya se hubieran normalizado en algún control previo. Si los valores de FVIII:C y VWF:RCo alcanzan ≥ 50%, el parto, la cesárea y la anestesia regional pueden ser manejados de manera similar a la mujer sin VWD. Aquellas embarazadas que presenten valores <50%, deberán recibir desmopresina (si tienen respuesta conocida) o concentrados. La desmopresina no atraviesa placenta en concentraciones significativas, Post parto, se deberán mantener valores ≥50% de FVIII:C y VWF:RCo por 3-5 días, pudiendo administrarse antifibrinolíticos por 7-14 días (los que no contraindican la lactancia). Se deberá vigilar hasta 2 semanas la posible aparición de hemorragia posparto secundaria o tardía. La púérpera deberá ser instruida para mantenerse en contacto con su hematólogo durante este período.

El riesgo de sangrado en neonatos con VWD es muy bajo. Sólo aquéllos afectados con VWD3 pueden tener algún riesgo de sangrado, con una prevalencia de 0.1-3 por millón, dependiendo de la región. En VWD3, podría estar indicado el diagnóstico prenatal y se recomienda evitar el parto instrumental y minimizar toda maniobra invasiva sobre el feto y el neonato.

Recomendaciones en relación a problemas gineco-obstétricos en mujeres con VWD:

1. Para el manejo hemostático de la menorragia (los anovulatorios son prescritos por el ginecólogo) se recomiendan antifibrinolíticos durante 4-7 días (grado 2A)

2. En no respondedoras a antifibrinolíticos, se puede indicar desmopresina s.c, días 2 y 3 del ciclo. (Recordar taquifilaxia) (grado 2A)
3. El uso de concentrados queda reservado para pacientes con fenotipo severo. (Grado 2A)
4. Para el manejo del embarazo y parto: las pacientes con fenotipo severo (antecedentes de sangrado mayor) o con niveles de FVIII:C o VWF:RCo <50% deben ser seguidas por un equipo multidisciplinario. (grado 2A)
5. A efectos de definir la conducta para el parto, se recomienda evaluar los niveles de FVIII:C y VW- F:RCo entre el 7° y 8° mes del embarazo. Si estos valores son $\geq 50\%$ se puede realizar el parto, la cesárea y la anestesia regional como en la mujer sin VWD y sin tratamiento específico (grado 2A).
6. Las embarazadas que presenten valores <50%, deberán recibir desmopresina (aquellas con respuesta conocida) o concentrados inmediatamente pre anestesia regional cesárea o parto. Post parto, deberán mantenerse valores $\geq 50\%$ de FVIII:C y VWF:RCo por 3-5 días así como una expectación armada por los siguientes 15 días (grado 2A).

Bibliografía

- Connell NT, Flood VH, Petersen RB et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Advances*. 2021, Jan 12;5(1):301-325.
- James PD, Connel NT, Ameer B et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Advances*. 2021, Jan 12;5(1):280-300.
- Mannuccio PM. New Therapies for von Willebrand Disease. *Hematology and Soc. Hematol. ASH® Education Program*. 2019(1):590-595.
- Husseinzadeh HD, Haberichter S. Perioperative management of the VWD patient at elevates thrombotic risk. *Hematology and Soc. Hematol. ASH® Education Program*. 2019(1):601-603.
- Lavin M, O'Donnell JS. How I treat Low von Willebrand Factor levels. *Blood*. 2019;133:795-804
- Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl. 6):29-36.
- Sharm R, Flood VH. Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease. *Blood*. 2017;130:2386-2391.
- Just S. Laboratory Testing for von Willebrand Disease: The Past, Present and Future State of Play for von Willebrand Factor Assays that Measure Platelet Binding Activity, with or without Ristocetin. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43:75-91.
- Pavord S, Rayment R, Madan B et al, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of inherited bleeding disorders in pregnancy. Green-top guideline N° 71. *BJOG* 2017; DOI: 10.1111/1471-0528.14592.
- Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors organization guideline approved by the British Committee on Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2014, Aug 12 E-Pub.
- Abshire TC, Federici AB, Alvarez MT et al. Prophylaxis in severe forms of von Willebrand's disease: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN). *Haemophilia*. 2013; 19:76-81.
- Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J on behalf of the European Group on von Willebrand disease (EUWWD). Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica*. 2013; 98 (5):667-74.
- Lillicrap D. von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis and treatment. *Blood*. 2013; 122 (23): 3735-40.
- Federici AB, Budde U, Castaman G et al. Current diagnostic and therapeutic approaches to patients with acquired von Willebrand syndrome: a 2013 update. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39:191-201.
- von Willebrand disease in women. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. 2013; Committee Opinion N° 580.
- O'Brien SH. Bleeding indices: are they really useful? *ASH Proceedings. Hematology*. 2012:152-6.
- Castaman F, Rodeghiero G. Advances in the diagnosis and management of type 1 von Willebrand disease. *Expert Rev Hematol*. 2011; 4(1).95-106.

- Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding indice for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2010; 8 (9):2063-5.
- James AH. Women and bleeding disorders. *Haemophilia*, 2010; 16 (Suppl 5):160-7.
- Federici AB & Canciani MT. Clinical and laboratory versus molecular markers for a correct classification of von Willebrand disease. *Haematologica.* 2009; 94(5):610-15.
- Sadler JE. Low von Willebrand factor: sometimes a risk factor and sometimes a disease. *ASH Proceedings. Hematology.* 2009: 106.
- Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A. How I treat von Willebrand disease. *Blood.* 2009;114:1158-65.
- Nichols WL, Hultin MB, James AH et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) expert panel report (USA). *Haemophilia.* 2008; 14:171-232.
- Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ et al. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood.* 1987; 69(6):1691-95.

Anexo 1

Índice BAT recomendado por la IST. Se considera positivo un índice ≥ 4 en hombres, ≥ 6 en mujeres y ≥ 2 en niños.

Epistaxis		Cavidad oral		Menorragia		Hematoma muscular	
0	No o menos de 5 por año	0	No	0	No	0	Nunca
1	>5 episodios o >10 minutos	1	Al menos una	1	Consulta	1	Post-trauma
2	Consulta	2	Consulta	2	Antifibrinolíticos o anticonceptivos	2	Espontáneo
3	Taponaje, cauterización o antifibrinolíticos	3	Hemostasia quirúrgica o antifibrinolíticos	3	Curetaje o requirió feroterapia	3	Espontáneo o traumático que requirió tratamiento
4	Transfusión GR o terapia de remplazo o desmopresina	4	Transfusión GR o terapia de remplazo o desmopresina	4	Transfusión GR o terapia de remplazo o desmopresina	4	Espontáneo o traumático que requirió cirugía o transfusión GR

Sangrado gastro-intestinal		Sangrado por heridas menores		Cutánea		Hemartrosis	
0	No	0	No o menos de 5 por año	0	No o menos de 1 cm	0	Nunca
1	Asociado con úlcera, hipertensión portal, hemorroides, angiodisplasia	1	>5 episodios o >5 minutos	1	Más de 1 cm no traumática	1	Post trauma
2	Espontáneo	2	Consulta	2	Consulta	2	Espontánea
3	Hemostasia quirúrgica, transfusión GR o terapia de remplazo, desmopresina o antifibrinolíticos	3	Hemostasia quirúrgica	3		3	Espontánea o traumática que requiere desmopresina o trat. de remplazo
		4	Transfusión GR o tratamiento de remplazo o desmopresina	4		4	Requiere cirugía o transfusión GR.

Cirugía		Extracción dentaria		Hemorragia post-parto	
-1	No en por lo menos 2 cirugías	-1	No en al menos 2 extracciones	-1	No en al menos 2 partos

0	No en 1 cirugía	0	No en 1 extracción	0	No en al menos 1 parto
1	Si en < 25% del total de cirugías	1	Reportada en < 25% de todos los procedimientos	1	Consulta
2	Si en >25% del total de cirugías	2	Reportada en > 25% de todos los procedimientos	2	Curetaje, antifibrinolíticos o ferroterapia
3	Hemostasia quirúrgica o antifibrinolíticos	3	Resutura o <i>packing</i>	3	Transfusión GR o trat de remplazo o desmopresina
4	Transfusión GR o tratamiento de remplazo o antifibrinolíticos	4	Transfusión GR, tratamiento de remplazo o desmopresina	4	Histerectomía

Microangiopatía trombótica (MAT) en adultos y niños



Coordinadoras:

Altuna, Diana
diana.altuna@hospitalitaliano.org.ar

Sánchez Luceros, Analía
sanchezluceros@gmail.com

Autores:

Aversa, Luis
Coccia, Paula
Penchasky, Diana
Riveros, Dardo
Sánchez Avalos, Julio C.

Declaración de conflictos de interés:

Analía Sánchez Luceros declara haber recibido financiamiento para investigación por parte de Takeda. Luis Aversa declara haber recibido honorarios por parte de CSL Behring Argentina por su cargo de Gerente Médico. Dardo Riveros declara haber recibido honorarios por parte de Alexion por concepto de conferencias, actividades educativas y consultorías o asesorías en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice:

Introducción y definición de MAT.....	213
Clasificación fisiopatológica.....	213
Fisiopatología.....	213
Epidemiología.....	214
Diagnóstico.....	214
Tratamiento.....	217
Bibliografía.....	222

Abreviaturas

IF	Infusión de plasma
MAT	Microangiopatía trombótica
PTT	Púrpura trombótica trombocitopénica
RP	Recambio plasmático
SUH	Síndrome urémico hemolítico
SUH_a	Síndrome urémico hemolítico atípico
VP	Volumen plasmático

Introducción y definición de MAT

Los síndromes de MAT son diversos, pudiendo presentarse de manera súbita o gradual, tanto en población pediátrica como en adultos. Las enfermedades que se manifiestan como MAT pueden ser de naturaleza hereditaria o adquirida. Estos síndromes tienen rasgos clínicos y anatomopatológicos comunes, entre ellos anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño de órganos, algunos con especial preponderancia. Las características patológicas están enmarcadas en la lesión vascular, principalmente en arteriolas y capilares, con depósito de material hialino eosinófilo y engrosamiento de la pared, edema y desprendimiento de células endoteliales de la membrana basal, con trombosis plaquetaria intraluminal y obstrucción parcial o completa del lumen vascular.

Clasificación fisiopatológica.

Con motivo de realizar una presentación más clara, estas entidades son agrupadas según la causa y fisiopatología asociada aunque, frecuentemente, las causas asociadas no son evidentes en el momento de la presentación del paciente y sólo pueden ser diagnosticadas con posterioridad (**Tabla 1**).

Tabla 1

PTT asociada a alteraciones de ADAMTS13	- Variantes genéticas de ADAMTS13 - Autoinmune
SUH asociado a infecciones	- SUH por STEC cepa O157:H7 y otras cepas no O157:H/, Shigella dysenteriae tipo 1 - SUH asociado a infección por Streptococcus pneumoniae (neuranimidasa)
SUH atípico asociado a alteraciones del complemento	- Variantes genéticas de CFH, MCP, CFI, CFB, THBD, C3 - Autoinmunes
MAT secundarias	- Asociadas al embarazo: síndrome HELLP - Enfermedades sistémicas: LES, esclerodermia, SAF - HTA maligna - Infección VIH, Infección H1N1 (influenza) - Neoplasias - Gamapatía monoclonal de significado incierto; gammapatía monoclonal de significado renal. - Tratamientos: mecanismo tóxico directo o por desarrollo de autoanticuerpos. Ejemplos: gemcitabina, cisplatino, interferón, inhibidores de VEGF y de tirosina quinasa (sunitinib, imatinib, dasatinib), inhibidores de calcineurina (ciclosporina A, tacrolimus), sirolimus, valaciclovir, anovulatorios. - Aciduria metilmalónica, con homocistinuria - Trasplante de órganos sólidos y de médula ósea

Fisiopatología

La PTT es una forma de MAT caracterizada por deficiencia severa de ADAMTS13 (*A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin-1 motif number 13*). En más del 90% de los casos la deficiencia de ADAMTS13 resulta de la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra ADAMTS13. PTT adquirida es generalmente idiopática, es decir en ausencia de una morbilidad asociada, pero también puede ocurrir en asociación con infecciones (HIV), enfermedades de tejido conectivo, embarazo, cáncer, algunos antiplaquetarios y otros tratamientos. Desde el punto de vista de la fisiopatología, la PTT resulta de la estimulación endotelial en un paciente con un factor predisponente (deficiencia de ADAMTS13), aunque los mecanismos que llevan a la estimulación endotelial (por ej. agentes infecciosos) pueden pasar desapercibidos. A partir de ensayos en modelos animales y la experiencia clínica, un mecanismo de “two-hit” ha sido sugerido para que, a pesar de la deficiencia severa de ADAMTS13, los signos y síntomas de enfermedad se den después de que ha ocurrido un daño extra que conduce a activación endotelial. Esta sería la explicación para que algunas formas hereditarias se manifiesten recién en la vida adulta, incluso cuando el defecto de ADAMTS13 es severo desde el nacimiento. La causa infecciosa del SUH típico fue identificada en 1975,

aunque el nombre había sido propuesto en 1955 y las primeras descripciones clínicas aparecieron en 1962. La cepa de *E. Coli* O157:H7 es el patógeno más común en Europa y América. Se da más frecuentemente en niños y en éstos se asocia a menor mortalidad. La patogénesis del SUH típico es compleja, y la enfermedad se atribuye en especial al efecto citotóxico por inhibición de la síntesis proteica que producen toxinas proteicas tipo Shiga (STECs), principales factores de virulencia de las cepas STEC. Estas bacterias proliferan en la luz del colon del huésped y no invaden la mucosa, pero producen exotoxinas que ingresan al medio interno, se ligan a receptores en las células endoteliales, renales o neurales, son incorporadas a las mismas y ejercen su efecto patogénico a nivel del ribosoma eucariota. Los brotes de enfermedad resultan de beber agua/vegetales/carnes contaminados sin el adecuado lavado/cocción para la eliminación del factor causal. También se ha descrito la transmisión persona a persona. En los vasos sanguíneos se produce el daño característico de la MAT. Se observa caída del filtrado glomerular debido a la microtrombosis, llevando a la retención de urea, creatinina, ácido úrico y fosfatos. Como en otras MAT, debido al consumo de plaquetas se produce trombocitopenia, con aparición de hemorragias espontáneas, a la par que se manifiesta hemólisis de origen microvascular por destrucción periférica en la microvasculatura afectada. La interacción endotelio-plaquetas con reclutamiento de leucocitos polimorfonucleares agrava aún más el daño endotelial. Desde fines de 1975 se ha reconocido una forma familiar del SUHa, con una asociación entre estas variantes de MAT y mutaciones en el gen que codifica el FH del complemento identificadas en 1998. A partir de entonces, múltiples variantes genéticas en diferentes factores que incrementan la activación de la vía alternativa del complemento han sido involucradas al SUHa. La vía alternativa, a diferencia de las otras dos vías de activación del complemento, es constitutivamente activa como resultado de la hidrólisis espontánea de C3 a C3b. Sin regulación adecuada, el C3b se deposita en tejidos, resultando en un aumento del complejo C5b-9, que conlleva a la injuria de células normales. El rol preciso de la desregulación del complemento en MAT no ha sido completamente definido. Tanto la injuria endotelial como la desregulación del complemento en la superficie plaquetaria podrían participar. En las formas hereditarias, las variantes genéticas asociadas pueden ser con pérdida de función en genes regulatorios (FH, FI o CD46) o variantes con ganancia de función en un efector (FB o C3). La mayoría de los pacientes son heterocigotas, aunque en algunos miembros de la familia estas mismas mutaciones son asintomáticas. También se han descrito otros polimorfismos que podrían contribuir a las manifestaciones de enfermedad, como así también alteraciones en genes modificadores que podrían contribuir a la expresión. Además de las variaciones genéticas, se ha descrito una deficiencia funcional en el FH resultante de anticuerpos dirigidos al complemento que resulta en una forma adquirida de SUHa, y que podría explicar un 10% de los afectados en este grupo. En cuanto a la injuria de órgano, la preferencia por un órgano dado en agudo o a largo plazo no siempre ha sido muy explicada a pesar de los avances en el conocimiento de estas entidades.

Epidemiología

La incidencia de PTT por autoanticuerpos anti-ADAMTS13 es mayor en adultos que en niños (2,9 casos vs. 0,1 casos por millón/año, respectivamente), con la mayor frecuencia en pacientes entre los 18 y 50 años, y el sexo femenino (proporción de 3/1). La incidencia del SUH es de 10-12 casos cada 100 niños menores de 5 años (constituyen el 80% de la población comprometida) en Argentina, siendo la más alta del mundo, con 300 a 500 casos nuevos por año (Ministerio de Salud de la Nación) y menos del 1% de los casos siendo formas no asociadas a infección, la que es la forma atípica de la enfermedad o SUHa. El SUH típico es la primera causa de insuficiencia renal aguda en niños y la segunda causa de trasplante renal. Es una enfermedad endémica en nuestro país, con un aumento estacional de casos en primavera y verano, y se la relaciona con alta contaminación con *E. Coli* enterohemorrágica encontrada en el intestino del ganado argentino. Sin embargo, la mortalidad de esta entidad es actualmente baja, ocurriendo entre el 2,5 al 5% de los casos. El 20 al 30% de los trasplantados renales son pacientes con secuelas de esta patología. En MAT asociada a trasplante la prevalencia es de 10-25% (MAT asociada a quimioterapia mieloablativa y no mieloablativa).

Diagnóstico

No existen criterios clínicos o parámetros de laboratorio claros para la diferenciación entre estas entidades. A pesar de los grandes avances en el conocimiento de los mecanismos de enfermedad ocurridos en los últi-

mos 15 años, el diagnóstico de PTT se basa en la historia clínica y en el examen del paciente junto al examen del frotis de sangre periférica y evaluación de laboratorio que confirme la naturaleza microangiopática de la enfermedad (**Grado 1A**).

La Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) constituyó un panel multidisciplinario para establecer recomendaciones en el diagnóstico de PTT (Zheng XL et al, 2020). Debido a que la evidencia en la que se fundamentan fue extraída de publicaciones en pacientes adultos, la aplicación en población pediátrica debe ser realizada con cautela. Las recomendaciones han considerado diferentes escenarios, de acuerdo a la prontitud con que se obtenga el resultado de actividad de ADAMTS13 aplicado al contexto de un paciente con una alta probabilidad de tener PTT, ya sea basada en el juicio clínico o en una puntuación estandarizada como el PLASMIC (**Tabla 2**) o el índice Francés. Estas recomendaciones tienen en cuenta la disponibilidad de caplacizumab en primera línea, que ha sido aprobado por EMA y la FDA. Al no contar con esta aprobación en nuestro país, no se tendrá en cuenta esta opción.

Como primera recomendación el panel sugiere la siguiente estrategia:

- 1- tomar una muestra de plasma para la determinación de actividad de ADAMTS13 e inhibidor o IgG anti-ADAMTS13, antes de iniciar plasmaféresis o usar hemoderivados.
- 2- Iniciar plasmaféresis y corticoides sin esperar a los resultados de laboratorio de ADAMTS13

El panel consideró ideal contar con el resultado de actividad de ADAMTS13 en menos de 72 hs y aceptable entre 72 hs. y 7 días. Las recomendaciones sugieren que ante una actividad menor de 10% se inicie tratamiento con rituximab a la brevedad, teniendo en cuenta que en más del 95% de los pacientes adultos con PTT el mecanismo de enfermedad está mediado por autoanticuerpos dirigidos contra ADAMTS13.

➤ Clínico

Anemia hemolítica microangiopática, con prueba Coombs directa negativa, y trombocitopenia ($<150.000/mm^3$) en ausencia de una explicación alternativa, y presencia de esquistocitos $> 1\%$ en sangre periférica. (**Grado 1A**). Los rasgos que definen la presencia de esquistocitos han sido recientemente consensuados (**Tabla 3**).

Pueden acompañarse de manifestaciones neurológicas (60%) fluctuantes, con cambios del estado mental, foco motor, convulsiones, cefalea, confusión, coma, síntomas gastrointestinales incluido diarrea con sangre (manifestación de daño isquémico), hecho que puede desorientar inicialmente el cuadro sugiriendo un SUH; frecuentemente manifestaciones renales como HTA, insuficiencia renal, hematuria, síndrome nefrítico, proteinuria y otros. Puede presentarse fiebre en ausencia de un proceso infeccioso en un 20% de los pacientes. Otras manifestaciones asociadas a trombosis microangiopática son dolor precordial asociado a infarto de miocardio y otros síntomas de falla cardíaca.

En el caso del SUH por STEC está precedida por un período prodrómico con diarrea, generalmente sanguinolenta, y que puede presentar además fiebre, vómitos y dolor abdominal. Entre el 10 al 15% de los niños afectados por este cuadro gastrointestinal desarrollará SUH.

Tabla 3. Recomendaciones para el recuento de esquistocitos

• Deberían ser evaluados en FSP por microscopía óptica con lente de mediano aumento (por ejemplo 40X), estimando el valor como un porcentaje luego de contar 1000 GR.
• Debería ser realizado siempre que se sospeche MAT, generalmente con trombocitopenia.
• Deberían ser identificados por criterios morfológicos específicos: más pequeños que las células intactas, puede tener la forma de fragmentos con ángulos agudos y bordes rectos, pequeñas medialunas, células con forma de casco (“helmet”), queratocitos (espiculados) o microesferocitos (aunque estos últimos sólo se cuentan si se presentan también las otras formas; no reemplazan a los esquistocitos).
• Como indicador de MAT, es robusto si el recuento es $>1\%$.
• Si no se encuentra esquistocitosis, y la sospecha de MAT es firme, debería repetirse el FSP y el recuento diariamente.

Tabla 2
a- Índice PLASMIC

Variables	Puntos
Recuento de plaquetas < 30 x 10 ⁹ /L	1
Hemólisis *	1
No cáncer activo	1
Sin historia de trasplante (órgano sólido/células madre)	1
VCM < 90 fL	1
RIN < 1.5	1
Creatinina < 2 mg/dL	1

* recuento de reticulocitos > 2.5% o haptoglobina no detectable o bilirrubina indirecta > 2 mg/dL

b- Categorías de riesgo

Puntaje	Categoría	Riesgo de ADAMTS13 ≤ 10%
0-4	Bajo	4.3%
5-6	Intermedio	56.8%
7	Alto	96.2%

Laboratorio

➤ General

- Estudios de coagulación: para excluir coagulopatías como la CID: tiempo de protrombina, TTPA, dosaje de fibrinógeno
- Parámetros de hemólisis intravascular: reticulocitos y LDH elevados, descenso de haptoglobina, aumento de bilirrubina indirecta, hemoglobina libre en plasma
- Hepatograma y función renal.
- Troponina T
- Serologías virales: HIV, HBsAg, HBs-Anticore, HCV, HA1N1.
- Búsqueda de marcadores de enfermedad autoinmune: ANA, FR, APAs.
- Función tiroidea
- Test de embarazo cuando sea apropiado.
- Sedimento de orina

➤ Específico

Investigación de verotoxina: ELISA en materia fecal y/o hisopado anal.

Investigación de neumococo: hemocultivos y cultivo o hisopado de esputo.

Otros tests: de acuerdo a la presentación.

Evaluación de ADAMTS13: previo al inicio del tratamiento debe tomarse una muestra de sangre en citrato (proporción 1:10) para evaluar la actividad de ADAMTS13 basal y la presencia de anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes (**Grado 1b**). Se deberá hacer una centrifugación doble y separar la muestra de plasma citratado, adecuadamente rotulado (indicando que el anticoagulante es citrato) para el análisis posterior, pudiendo ser guardado en congelador por períodos prolongados de tiempo. La muestra en EDTA no es útil para dosar actividad, ya que es un potente inhibidor de ADAMTS13. Los métodos recomendados son la medición por método FRETs o por ELISA con detección por sustrato cromogénico (Chr-VWF73), considerando como 100% un *pool* de plasma normal de al menos 30 sujetos (rango normal 40-130%). Los autoanticuerpos inhibitorios pueden ser titulados in vitro usando pruebas de mezcla de plasma de estudio y medición de la actividad de ADAMTS13 (Chr-VWF73) y los anticuerpos no-neutralizantes pueden ser detectados por ELISA (IgG anti-ADAMTS13-VWF73) (positivo > 15 UI/mL).

Evaluación del sistema del complemento: aunque no es necesario para el diagnóstico clínico de SUHa, se recomienda la evaluación completa del sistema de complemento, incluyendo niveles plasmáticos

de todos los factores del complemento y el análisis genético completo del paciente afectado. Se debe tomar el recaudo de tomar las muestras antes de iniciar el tratamiento y conservarlas. **Medida e interpretación del complemento sérico:** se sugiere la medición plasmática de C4, C3 factor H y factor I. Los niveles de C4 son normales en la mayoría de los casos. Si los niveles de C3 son bajos indican una disregulación del complemento, pero niveles normales no excluyen una alteración del complemento. Los niveles de factor H e I pueden estar normales aun en presencia de variantes genéticas/mutaciones, por lo que el análisis de las mutaciones está indicado en todos los pacientes independientemente de los niveles séricos de C3 y factor H, particularmente antes de considerar el trasplante. Se sugiere realizar la búsqueda de PCM (CD46) en leucocitos por citometría de flujo de sangre periférica (FACS).

Análisis genéticos: en pacientes con SUHa debe realizarse la búsqueda de variantes genéticas causantes de enfermedad en el factor H, factor I, factor B, CD46 (proteína cofactor de membrana) y C3, además de trombomodulina (*THBD*). Por su relación con las formas autoinmunes de la enfermedad se debería realizar la búsqueda de variaciones en el número de copias de *CFH*, *CFHR1*, *CFHR2*, *CFHR3*, y *CFHR5* por MLPA.

Búsqueda de anticuerpos: anticuerpos anti-factor H deben ser buscados en todos los pacientes con SUHa en un laboratorio calificado, especialmente en los pacientes pediátricos.

Tratamiento

Tratamiento de soporte

- Transfusión de glóbulos rojos según necesidad clínica, especialmente si hay compromiso cardíaco (**Grado 1A**).
- Suplementación con folato (**Grado 1A**).
- Tromboprolifaxis con HBPM una vez que las plaquetas han alcanzado valores $>50.000/mm^3$ y AAS 75 mg por día (**Grado 2B**).
- Transfusiones de plaquetas. Es apropiado su uso en caso de hemorragia severa, sangrado evidente, ante riesgo de vida o ante procedimientos invasivos mayores (**Grado 2B**).

Definición de respuesta hematológica

Respuesta clínica. Normalización sostenida del recuento plaquetario por encima del límite inferior normal y descenso de LDH (< 1.5 veces del límite superior normal) después de la suspensión de la terapia plasmática.

Remisión clínica. Respuesta clínica sostenida por ≥ 30 días luego de la suspensión de la terapia plasmática.

Respuesta y remisión clínica. Ambas implican la estabilización de los parámetros de daño de órgano y/o mejoría y normalización de los parámetros de laboratorio.

Exacerbación. Descenso del recuento plaquetario por debajo del límite inferior normal, aumento de los niveles de LDH y necesidad de restauración de la terapia plasmática dentro de los 30 días de la última plasmaféresis.

Recaída. Caída del recuento plaquetario, con o sin síntomas clínicos, después de 30 días de haber suspendido la plasmaféresis por un evento agudo, generalmente asociado a un aumento de LDH, y que requiere reinicio de plasmaféresis

Exacerbación/recaída. Pueden no mostrar el espectro completo de signos/síntomas vistos durante el evento agudo.

Refractaria. Es definida por trombocitopenia persistente, ausencia de incrementos sostenidos del recuento plaquetario o recuento plaquetario <50.000 y aumento de LDH persistente (> 1.5 veces el límite superior normal) a pesar de 5 plasmaféresis y corticoides. Puede considerarse severa si el recuento plaquetario es < 30.000 . La definición de refractariedad en la respuesta no debe ser estática, ya que pacientes con una respuesta inicial buena pueden mostrar refractariedad a pesar del tratamiento sostenido (con trombocitopenia que no responde o niveles de LDH que empeoran luego de un descenso inicial).

PTT congénita

El tratamiento debe ser iniciado inmediatamente ante la sospecha clínica de PTT. El mismo consiste en el aporte de ADAMTS13 a través de la infusión de plasma (10-15 ml/kg)⁽¹⁾, lo que permite el aumento del número de plaquetas y la cesación de la hemólisis en 24-72 hs. En neonatos se indica generalmente exsanguino-transfusión debido a hiperbilirrubinemia severa.

Profilaxis: infusión de plasma cada 2-3 semanas. La finalidad es mantener un valor normal de plaquetas en forma permanente. El intervalo debería ser decidido según el recuento plaquetario, si el valor es menor de 150.000/mm³ al momento de la infusión, deberá acortarse el intervalo. Sin embargo NO se recomiendan los intervalos mayores de un mes.

En las formas neonatales se sugiere el inicio de la profilaxis luego del primer episodio (**Grado 2A**).

La intensificación de la plasmaterapia se sugiere en situaciones desencadenantes conocidas (cirugías, infecciones, vacunación y, especialmente, embarazo) (**Grado 2A**).

PTT adquirida.

Primera línea: Plasmaféresis (RP: recambio plasmático)

El RP se realiza bajo un plan de recambio diario de 1 a 1,5 volúmenes plasmáticos (VP) por día, con revaluación diaria (**Grado 1B**), con reposición de 40-60 mL/kg de plasma fresco congelado (PFC) o plasma residual de crioprecipitado.

El RP diario debe continuar por un mínimo de 2 a 3 días luego de que el recuento de plaquetas haya sido de $\geq 150.000/\text{mm}^3$. Luego se continua en descenso progresivo día por medio, cada 3-4 días/semana hasta la suspensión (**Grado 2A**).

El volumen de recambio puede reducirse a 1 VP cuando la condición clínica y los datos del laboratorio se estabilizan.

El aumento de la frecuencia (2 por día) y/o del volumen del RP se hará cuando la vida del paciente peligre seriamente o bien ante la presencia de síntomas neurológicos y/o cardíacos (**Grado 2A**).

Corticoides

Los corticoides han sido usados clásicamente en el tratamiento inicial de PTT inmune, demostrando mejorar la evolución del paciente con mínimos efectos indeseables. Sin embargo, su uso no está avalado por ensayos randomizados que demuestren que la combinación es superior a plasmaféresis sola.

En adultos, se recomiendan altas dosis endovenosas de metilprednisolona (1 gr/día, por 3 días consecutivos) o altas dosis de prednisona vía oral (1 mg/kg/día) (**Grado 2A**).

Segunda línea:

Ciclosporina A y tacrolimus

La ciclosporina A (2-3 mg/kg/día) puede ser considerada como terapia de segunda línea, en pacientes con PTT inmune, ya sea en el primer episodio o en las recidivas (**Grado 2A**). En pacientes con insuficiencia renal, el tacrolimus puede ser considerado como una alternativa, valorando la posible eficacia en contra de los efectos adversos a mediano y largo plazo.

Rituximab

Ha demostrado ser seguro y efectivo en pacientes con PTT inmune que recaen o aquéllos que fallan en responder a la plasmaféresis y corticoides. Puede reducir o retrasar las recaídas, aunque no evitarlas. Dosis: rituximab 375 mg/m², semanal, por 4 semanas (**Grado 1B**). Algunos ensayos pequeños han mostrado que pueden usarse dosis menores conservando la eficacia. El período de ventana para indicar la droga es guiado por ADAMTS13, de semanas a meses. Asociado a corticoides, podría reducir el número de sesiones de plasmaféresis para obtener la remisión. Idealmente, la sesión de plasmaféresis debería realizarse luego de pasadas las 18-24 horas de finalizada la infusión de rituximab. El tratamiento estándar inicial en Europa, Estados Unidos, Canadá y otros países consiste en la actualidad en una combinación de plasmaféresis, corticoides y rituximab.

Las indicaciones son:

- Pacientes con PTT inmune refractaria o recaída (20-50% de los casos) (**Grado 2A**).
- Pacientes que requieren un aumento en la frecuencia de sesiones de plasmaféresis (**Grado 2A**).
- En pacientes con disminución documentada de la actividad de ADAMTS13 (<10%) y persistencia de anticuerpos durante la remisión podría ser considerada la terapia electiva con rituximab (**Grado 2A**) (80-90% remisión).
- Se sugiere considerar su aplicación en pacientes con PTT refractaria, con respuesta transitoria-in-

completa o sin respuesta que se presentan con síntomas neurológicos y/o cardíacos, luego de haber realizado 5 procedimientos de RP, asociando Rituximab a plasmaféresis y corticoides (**Grado 2A**).

Otras terapias inmunosupresoras

Vincristina y ciclofosfamida.

Han sido usadas en el pasado, previo a la introducción del rituximab en el arsenal terapéutico, habiendo demostrado eficacia en series pequeñas de pacientes. En la actualidad sólo podrían considerarse como parte de un ensayo clínico.

Esplenectomía.

Considerada en la actualidad para muy raros casos como último recurso, reduce las recurrencias, con una alta mortalidad si es realizada en el período agudo de la crisis (alrededor de 40%). Puede ser considerada como una opción en PTT inmune durante la remisión (**Grado 2A**).

Consideraciones de tratamiento en PTT adquirida pediátrica

La primera línea de tratamiento es la plasmaféresis diaria (VP 1,5, 60 mL/kg) (**Grado 1A**), este procedimiento se asocia con complicaciones hemodinámicas y asociadas a catéter en los niños pequeños. Si no se puede realizar plasmaféresis en la emergencia, se sugiere utilizar infusión de plasma (10-15 mL/kg) que puede ser suficiente para obtener un aumento rápido en el recuento de plaquetas (**Grado 2A**).

En cuanto a los inmunosupresores, los corticoides continúan siendo importantes en el tratamiento de PTT pediátrica. Se sugiere el uso de prednisona 1 mg/kg/día (**Grado 2A**). En casos severos podrían utilizarse pulsos de metilprednisolona (**Grado 2A**). La experiencia con rituximab en niños para esta patología es escasa. En base a dicha experiencia se sugiere considerar rituximab, a la misma dosis empleada en adultos, en asociación con plasmaféresis como 1ª línea en las formas que comprometan la vida (**Grado 2A**) y como 2ª línea, si no se obtiene mejoría luego de 5-7 plasmaféresis o en caso de exacerbación (**Grado 2A**). La asociación de rituximab en el primer episodio podría ser beneficiosa en niños ya que podría acortar la duración de la plasmaféresis. Por último, el uso de rituximab a intervalos mayores que semanales por largos períodos de tiempo podría ser más apropiado para evitar recaídas a largo plazo.

Tratamiento de SUH

El tratamiento debe ser iniciado en forma urgente. A pesar del RP-IF, más de un 50% de los pacientes pueden progresar a muerte (tasa mortalidad 20-30%), diálisis o enfermedad renal permanente dentro del año del diagnóstico. En pediatría actualmente el pronóstico ha mejorado mucho, con una mortalidad durante la fase aguda de 2-3%, generalmente asociado a compromiso severo del SNC. Sin embargo alrededor de 40% de los niños afectados desarrollará secuelas renales a largo plazo principalmente proteinuria, hipertensión arterial o caída de filtrado glomerular.

SUH asociado a infección

No hay terapéutica probada para el SUH-STEC.

Tratamiento de sostén: manejo de la falla renal, terapia de remplazo renal (diálisis), control de la tensión arterial y corrección del desequilibrio hidroelectrolítico. Soporte transfusional según necesidad.

No se recomienda el uso de antibióticos y la plasmaféresis y el eculizumab no han demostrado hasta el momento mejoría de la sobrevida o de las secuelas a largo plazo.

SUH asociado a alteraciones del complemento

Tratamiento de sostén

Serán utilizadas para el control de la tensión arterial y de la volemia cuando sean necesarias. Soporte transfusional con glóbulos rojos según esté indicado. La transfusión de plaquetas debe ser limitada a los casos de trombocitopenia severa, hemorragia severa o procedimientos invasivos con riesgo de sangrado mayor.

Plasmaféresis

La plasmaféresis (PF) está indicada como tratamiento para SUHa, relacionado o no a alteraciones del

complemento, siendo de particular relevancia en presencia de anticuerpos anti factor H. En pacientes con estos anticuerpos, el uso concomitante de plasmaféresis e inmunosupresión (esteroides y/o rituximab) puede mejorar los resultados. También se observa buena respuesta a plasmaféresis en la mutación CFH-CFI y las mutaciones de C3/CFB podrían responder a plasmaféresis intensiva.

Se logra remisión hematológica en aproximadamente el 70% de los casos, no siendo tan evidente su influencia en la recuperación renal. Esto dependería del régimen de plasmaféresis utilizado y el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el inicio del recambio plasmático (RP). El grupo europeo recomienda que se realicen a diario durante 5 días, 5 veces a la semana por 2 semanas, luego 3 veces por semana durante 2 semanas. La suspensión de los procedimientos se basa en el estado del paciente y la respuesta. No resulta eficaz ante la presencia de mutaciones del gen MCP (proteína cofactor de membrana), que tiene mejor pronóstico a largo plazo, sólo 0-6 % fallecen o progresan a IRCT.

El plan de RP será de 1-1,5 (VP 40-60 mL/kg/día), usando como remplazo PFC y albúmina. El fundamento de la PF en esta entidad consiste en la remoción de anticuerpos y/o de los reguladores mutantes circulantes del complemento, pudiendo remplazar reguladores ausentes o defectuosos.

Ecuzumab

Recomendado su utilización en casos seleccionados de adultos, si se ha confirmado una desregulación del sistema complemento (**Grado 2A**). La eficacia del ecuzumab se comprobó en 2 trabajos prospectivos, no randomizados, que incluyeron 37 pacientes, un grupo con MAT progresiva intratratamiento de RP y otro grupo de pacientes con insuficiencia renal en estadio terminal. Cabe mencionar que los criterios de inclusión de pacientes fueron la presencia de hemólisis y falla renal. No fue requerida la presencia de mutaciones en los factores del complemento. Se sugiere considerar al ecuzumab como 1ª línea de tratamiento en pacientes pediátricos con SUHa, basado en los siguientes argumentos: alta morbilidad asociada a plasmaféresis en niños (sobre todos muy pequeños) y datos que indicarían una alta eficacia del ecuzumab comparado con plasmaféresis en SUHa. En niños con SUHa se sugiere su indicación temprana (**Grado 2A**), tratando de evitar o acortar el uso de plasmaféresis debido a las dificultades técnicas que conlleva este procedimiento en el grupo pediátrico y para el logro de una óptima recuperación de la función renal.

En adultos luego de excluir la PTT y las formas 2rias de MAT, el ecuzumab también podría ser considerado tratamiento de 1ª línea en pacientes con enfermedad recurrente o SUHa familiar, en caso contrario el recambio plasmático es recomendado como tratamiento inicial.

El cambio a ecuzumab estaría indicado si luego de varias sesiones de plasmaféresis y habiendo descartado otras causas de MAT no se obtiene respuesta.

Una indicación alternativa es la recurrencia de SUHa en el injerto, donde se debe iniciar lo antes posible. Se ha comunicado mejoría de la función renal con esta medicación, incluso luego del trasplante renal. Con los datos actuales no se pueden realizar recomendaciones sobre el tiempo de duración de tratamiento, ni hacer referencias sobre los efectos a largo plazo de esta droga.

Dosis

Adultos:

Inducción: adulto 900 mg/semana, por 4 semanas.

Mantenimiento 1200 mg/semana: 5ª, 7ª y 9ª. Luego continuar con 1200 mg cada 14 días. La infusión IV se realiza en 35 minutos, es posible que sea necesario ajustar la dosis cada 12 días.

Pediátricos: la dosis en niños es adaptada al peso del paciente. Los pacientes pediátricos con SUHa con peso corporal >40 kg se tratan con las recomendaciones de dosis para adultos.

En pacientes con SUHa pediátricos con peso corporal inferior a 40 kg de peso las dosis recomendadas son:

- Peso 30 - <40 kg: 600 mg semanales x 2/ 900 mg la 3ª semana/ después 900 mg cada 2 semanas.
- Peso 20 - <30 kg: 600 mg semanales x 2/ 600 mg la 3ª semana/ después 600 mg cada 2 semanas.
- Peso 10 - <20 kg: 600 mg semanales x 1/ 300 mg la 2ª semana/ después 300 mg cada 2 semanas.
- Peso 5 - <10 kg: 300 mg semanales x 1/ 300 mg la 2ª semana/ después 300 mg cada 3 semanas.

Tanto en adultos como en niños se requiere una dosis adicional en caso de tratamiento concomitante con plasmaféresis, recambio plasmático o infusión de plasma fresco congelado (PFC).

Profilaxis meningocócica

Los pacientes, tanto adultos como niños, deben recibir vacuna meningocócica 2 semanas antes de comenzar con eculizumab. Se sugiere tratamiento profiláctico con antibióticos (penicilina o amoxicilina) hasta 2 semanas después de la vacuna.

Trasplante renal

Los pacientes que son candidatos deben ser evaluados en forma completa (estudios genéticos y búsqueda de anticuerpos anti-factor H). Según esto se decidirá sobre una base individual la indicación de trasplante, teniendo en cuenta el riesgo de recurrencia.

En alrededor del 50 % de los casos será posible identificar una mutación genética asociada a un defecto del complemento. Según esto se decidirá sobre una base individual la indicación de trasplante, teniendo en cuenta el riesgo de recurrencia.

La recurrencia de la enfermedad en el injerto renal es de aproximadamente el 70 al 90 % para las mutaciones asociadas al factor H, C3 factor I y factor B. Sin embargo las mutaciones asociadas a MCP generalmente no recurren dado que se trata de una proteína de transmembrana localizada en el riñón con lo cual el trasplante renal corregiría el déficit. Sin embargo existen algunos casos de mutaciones combinadas y polimorfismos, por lo cual siempre existe la posibilidad de recurrencia. Actualmente, teniendo en cuenta los resultados de los estudios genéticos, el trasplante renal es una opción terapéutica cierta para los pacientes que presentan SUHa por alteraciones del complemento. El uso temprano de eculizumab es actualmente recomendado en la recurrencia del SUHa en el trasplante renal, puede ser utilizado también para prevenir la recurrencia concomitantemente al trasplante asociado o no a plasmaféresis.

El SUHa fue considerado una contraindicación para dador vivo. Actualmente, el diagnóstico genético y el eculizumab han permitido su consideración en casos seleccionados. Como regla, esta opción sólo es considerada si el paciente tiene una alteración genética conocida que se ha descartado en el dador. Después del trasplante renal el riesgo de recurrencia de SUHa es elevada y la sobrevida del injerto es pobre. Pacientes con mutaciones del C3 y C3 bajo tienen riesgo elevado de pérdida del injerto. En CFH y en los casos de mutaciones con ganancia de función (C3 o CFB) tiene un alto riesgo de recurrencia. En pacientes con mutaciones en el CFH y C3 las tasas de mortalidad e insuficiencia renal crónica son del 50-70% y de recurrencia de 50%.

Tratamiento en MAT secundarias seleccionadas

No se ha demostrado efectividad del tratamiento con plasmaféresis en MAT asociada a neoplasia, trasplante de células progenitoras ni tampoco en trasplante de órgano sólido.

Contrariamente a esto, aunque las evidencias no provienen de estudios controlados, se aconseja realizar RP en casos de MAT asociada a embarazo y puerperio y en caso de MAT asociada a HIV, realizándose en estos casos: RP de 1,0 -1,5 VP, removiéndose 40-60 ml/kg, usando como líquido de reposición PFC o plasma residual de crioprecipitado. El RP diario debe continuar por un mínimo de 2-3 días luego que el recuento de plaquetas haya sido de $\geq 150.000/\text{mm}^3$ y con dosaje de LDH normal, continuando con RP día por medio, luego cada 3-4 días por semana hasta la suspensión (**Grado 2A**).

En MAT asociada a drogas sólo se recomienda plasmaféresis en los casos refractarios a otras medidas (suspensión de la droga) y en aquellos casos conocidos de mecanismo inmune inducido por la droga. El plan de RP será de 1,0-1,5 VP, usando como líquido de remplazo PFC, plasma con crios removidos, con una frecuencia de 1 por día o cada 2 días. El tiempo de realización sería hasta la recuperación de los parámetros hematológicos.

La incidencia de MAT luego del trasplante de células progenitoras autólogo o alogénico es 0,1-0,5% y 0,5-15% respectivamente. El diagnóstico se basa en la díada clásica de otras MATs, pero la certeza diagnóstica se torna muchas veces dificultosa, ya que la trombocitopenia y los esquistocitos en el frotis periférico son frecuentes en los pacientes sometidos a trasplante, y tanto la disfunción renal como las complicaciones neurológicas pueden darse por múltiples causas (ver criterios diagnósticos del Consenso Internacional). La MAT suele ser más común en mujeres y el inicio generalmente se da dentro de los 150 días post trasplante. Los niveles elevados de VWF:Ag que presentan estos pacientes generalmente reflejan injuria difusa del endotelio asociada a infecciones, reactivación de CMV, quimioterapia, drogas inmunosupresoras (como

ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus), o enfermedad injerto versus huésped. La diferencia principal con la PTT idiopática radica en que no hay déficit de ADAMTS13, los síntomas neurológicos son poco frecuentes, responden escasamente a la plasmaféresis y, en general, no se encuentran evidencias de formación sistémica de microtrombos.

Los criterios diagnósticos de MAT, consensuados en el Grupo Internacional, son:

- Presencia de >4% de esquistocitos en sangre periférica
- Trombocitopenia < 50.000/mm³ de novo, prolongada o progresiva, o descenso ≥ 50% del valor basal
- Aumento de LDH brusco y persistente
- Disminución de los valores de Hb o aumento del requerimiento transfusional
- Disminución de la concentración sérica de haptoglobina Para establecer un diagnóstico, el paciente debe reunir al menos 5 criterios de los antedichos.

Para establecer un diagnóstico, el paciente debe reunir al menos 5 criterios de los antedichos.

La MAT también ha sido descrita luego de trasplante de órgano sólido (hepático, renal, etc.), con una incidencia entre 0,5-3%. La mayoría ocurre en relación al uso de tacrolimus como agente inmunosupresor. Hasta el momento no queda claro cuál es el mejor manejo para estos pacientes. Cualquier droga sospechada de estar implicada en la patogenia de la MAT debe suspenderse de inmediato. La tasa de respuesta a la plasmaféresis es sólo del 20 al 50%. Existen algunos reportes aislados de tratamiento con defibrotide y con altas dosis de inmunoglobulinas, con beneficio relativo.

Bibliografía

- Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med.* 2002; 347:589-600.
- Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA et al. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:1676-82.
- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014; 371: 654-66.
- Zini G, d'Onofrio G, Briggs C et al. ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. *Int J Lab Hematol.* 2012; 34:107- 16.
- Scully M, Cataland S, Coppo P et al., for the International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017; 15: 312–22.
- Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher.* 2013; 28: 145-284.
- Legendre CM, Licht C, Muus P et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368: 2169-81.
- Zuber J, Le Quintrec M, Krid S et al; French Study Group for Atypical HUS. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2012; 12:3337-54.
- Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia.* 2013; 33: 27-45.
- Nester CM, Thomas CP. Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012: 617-25.
- Riedl M, Fakhouri F, Le Quintrec M et al. Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies: pathogenetic insights identifying novel treatment approaches. *Semin Thromb Hemost.* 2014; 40:444-64.
- Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica.* 2007; 92: 95-100.
- Nadasdy T. Thrombotic microangiopathy in renal allografts: the diagnostic challenge. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014; 19: 283-92.
- Batts E, Lazarus, H. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? *Bone Marrow Transplant.* 2007; 40: 709-19.
- Martínez M, Bucher C, Stussi G et al. Transplant-associated microangiopathy (TAM) in recipients of

- allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36: 993-1000.
- Nakamae H, Yamane T, Hasegawa T et al. Risk factor analysis for thrombotic microangiopathy after reduced-intensity or myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol.* 2006; 81: 525-31.
 - Alessandrino E, Martinelli G, Canevari A et al. Prompt response to high-dose intravenous immunoglobulins given as first-line therapy in post-transplant thrombotic thrombocytopenic purpura. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25: 1217-8.
 - Zheng, XL, Vesely, SK, Cataland, SR et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 2486– 2495.
 - Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR et al. Good practice statements (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 2503–2512.
 - Zheng XL. The standard of care for immune thrombotic thrombocytopenic purpura today. *J Thromb Haemost.* 2021;00:1–8.

Trombocitopenia inmune

**Coordinadores:**

Donato, Hugo
hcdonato@gmail.com

Fassi, Daniel
danielfassi@yahoo.com.ar

Autores:

Beligoy, Luis
Lavergne, Marta
Marta, Rosana
Martínez, Mónica
Rapetti, María Cristina
Riveros, Dardo

Conflictos de interés:

Hugo Donato declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Daniel Fassi declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Raffo por concepto de conferencias. Luis Beligoy declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Pfizer y Janssen por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Dardo Riveros declara haber recibido honorarios por parte de Raffo y Roche por concepto de conferencias, actividades educativas y consultorías o asesorías en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Introducción	227
Definiciones	227
Fisiopatología.....	227
Diagnóstico, plan de estudios y diagnósticos diferenciales	227
Tratamiento	229
En pacientes pediátricos.....	229
En pacientes adultos.....	233
Esplenectomía en pacientes pediátricos y adultos	237
Tratamiento de emergencia en pacientes pediátricos y adultos	238
Embarazo y recién nacido	239
PTI asociada a otras patologías	241
Hepatitis por virus C	241
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	241
Helicobacter pylori	242
Síndrome de Evans	242
Bibliografía	243

Abreviaturas:

ALPS	<i>autoimmune lymphoproliferative syndrome</i>	HVC	hepatitis por virus C
Anti D	inmunoglobulina anti D	Ig EV	inmunoglobulina endovenosa
ARTPO	agonistas del receptor de trombopoyetina	Igs	inmunoglobulinas
ATB	antibiótico	MAT	microangiopatía trombótica
BMO	biopsia de médula ósea	PAMO	punción aspirativa de médula ósea
CI	contraindicaciones	PCD	prueba de Coombs directa
CID	coagulación intravascular diseminada	PTT	púrpura trombocitopénica trombótica
CMV	citomegalovirus	R	romiplostim
E	eltrombopag	rFVIIa	factor VII activo recombinante
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético	Rto	recuento
EV	endovenosa	RCTs	<i>randomized controlled trials</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	SAF	síndrome antifosfolípídico
GI	gastrointestinales	SNC	Sistema nervioso central
G6PDH	glucosa 6 fosfato deshidrogenasa	SUH	síndrome urémico hemolítico
HAART	<i>highly active antiretroviral therapy</i> (terapia antirretroviral de alta actividad)	TEV	tromboembolismo venoso
Hb	hemoglobina	PTI	Trombocitopenia Inmune
HELLP	hemólisis, aumento de enzimas hepáticas, trombocitopenia (<i>hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count</i>)	VEB	virus de Epstein Baar
HTA	hipertensión arterial	VHB	virus de la hepatitis B
		VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
		vW	von Willebrand

1- Introducción

Para la confección de estas guías, el panel se ha basado en actualizaciones recientes y en la opinión de sus integrantes. Las recomendaciones están referidas a la PTI primaria y a algunas de las variantes secundarias, incorporándose en algunas situaciones el grado de recomendación.

La Trombocitopenia Inmune (PTI) según la nomenclatura más reciente, se caracteriza por trombocitopenia aislada de origen autoinmune. En la actualización 2021 de esta guía utilizaremos la clásica denominación de PTI por su sólido arraigo en la práctica.

La incidencia oscila entre 1,9 a 6,4 casos/100.000 personas/año en niños y 3,3 a 10 casos/100.000 personas/año en adultos. La prevalencia es mucho mayor, lo que indica que la PTI tiende a cronificarse.

2- Definiciones

La PTI primaria se define como trombocitopenia menor a $100 \times 10^9/L$ no asociada a patología reconocible.

La PTI secundaria es aquella asociada a patología reconocible.

De acuerdo a criterios de temporalidad la PTI puede ser

- **PTI de reciente diagnóstico** (menos de 3 meses desde el diagnóstico)
- **PTI persistente** (3 a 12 meses) y
- **PTI crónica** (más de 12 meses)

PTI severa es aquella en la que la magnitud clínica de la hemorragia exige tratamiento activo desde el comienzo de la enfermedad o requiere adicionar otros tratamientos al ya existente.

PTI refractaria: se denomina así a la PTI severa luego de la esplenectomía. Los pacientes que cumplen criterios de PTI severa pero que no han sido esplenectomizados no deben considerarse refractarios sino **no respondedores** a los fármacos utilizados hasta ese momento.

Cortico-dependencia es el estado en el cual es necesaria la administración continua de corticoides mayor a 10 mg/día para mantener el nivel de plaquetas $>30 \times 10^9/L$ y/o evitar la hemorragia.

3- Fisiopatología

La fisiopatología de la enfermedad es compleja y no del todo elucidada. Existen factores predisponentes genéticos (polimorfismos) y ambientales (infecciones), desregulación de células presentadoras de antígenos y de citoquinas, así como estimulación de linfocitos T y B. Esto produce una respuesta celular y humoral contra antígenos plaquetarios y megacariocíticos que se traduce en la eliminación de las plaquetas de la circulación y en la inhibición de la producción plaquetaria por los megacariocitos.

La unión de autoanticuerpos a sus blancos antígenicos en la membrana plaquetaria y/o la acción de citotóxica de linfocitos T puede inducir:

A nivel periférico: 1. Captación de plaquetas por receptores Fc del sistema retículo-endotelial con su consiguiente fagocitosis. 2. Apoptosis y/o activación de plaquetas, lo que produce la expresión de fosfatidilserina en la membrana externa plaquetaria y su posterior fagocitosis a través de receptores *scavenger* macrofágicos. 3. Pérdida de ácido siálico de determinadas glicoproteínas plaquetarias, lo que lleva a su eliminación a través de receptores Ashwell-Morell hepáticos y células de Kupffer. 4. Activación de complemento que promueve la lisis celular y/o la captación por el sistema reticuloendotelial.

A nivel megacariocítico: 1. Inhibición del desarrollo megacariocítico, que puede profundizarse por el déficit relativo de trombopoyetina (frecuente de observar en PTI). Esta inhibición puede ser contrarrestada mediante la administración de agonistas del receptor de trombopoyetina. 2. Inhibición de la etapa de formación de proplaquetas y producción de plaquetas por el megacariocito maduro.

Esta variedad de mecanismos fisiopatológicos puede coexistir en un mismo paciente en proporciones diversas, y podría influir en la respuesta terapéutica o incluso contribuir a generar resistencia al tratamiento.

4- Diagnóstico, plan de estudio y diagnósticos diferenciales

El diagnóstico de PTI es de exclusión. Recientemente se ha postulado que un nadir extremo de plaquetas ($<20 \times 10^9/L$), la presencia de autoanticuerpos plaquetarios y la respuesta terapéutica al tratamiento específico o de la causa secundaria pueden ser los indicadores más precisos de PTI. En la evaluación inicial, y si la plaquetopenia se acompaña de otras citopenias o cuando se trate de >60 años, deberá realizarse PAMO y

biopsia para obtener el diagnóstico. La punción también será ineludible cuando no haya respuesta al tratamiento inicial y, en pacientes adultos, antes de indicar una esplenectomía (**Tabla 1**).

En caso de trombocitopenia aislada, descartar seudotrombocitopenia mediante el frotis de sangre periférica por punción digital.

Si la trombocitopenia es verdadera, deberán descartarse otras causas inmunes y no inmunes, incluyendo patologías heredofamiliares y PTI secundarias (**Tabla 2 y Figura 1**). Cuando de la evaluación inicial no surja una causa evidente, deberán descartarse algunos síndromes de insuficiencia medular.

El diagnóstico de las trombocitopenias hereditarias es complejo, debiendo recurrirse a estudios de funcionalidad plaquetaria, microscopía electrónica y detección de mutaciones a nivel molecular, pero en algunas ocasiones la atenta observación de la morfología plaquetaria y leucocitaria, así como la historia familiar pueden orientar al diagnóstico.

Tabla 1. Indicaciones de medulograma

Pacientes adultos	Pacientes pediátricos
Mayores de 60 años	Citopenia asociada (excepto anemia ferropénica)
Citopenias asociadas o macrocitosis	No respuesta a inmunoglobulina endovenosa (Ig EV)
Falla a primera línea de tratamiento	Falla a primera línea de tratamiento
Previo a esplenectomía	No remisión a los 3-6 meses (*)
Presentación atípica (organomegalia)	Presentación atípica (dolor óseo, organomegalias)

(*) *Queda a criterio del médico tratante su realización en cualquier momento en caso de que el paciente presente hemorragias severas o asociación con otra citopenia sin causa evidente.*

Figura 1. Diagnóstico diferencial con otras causas de trombocitopenia

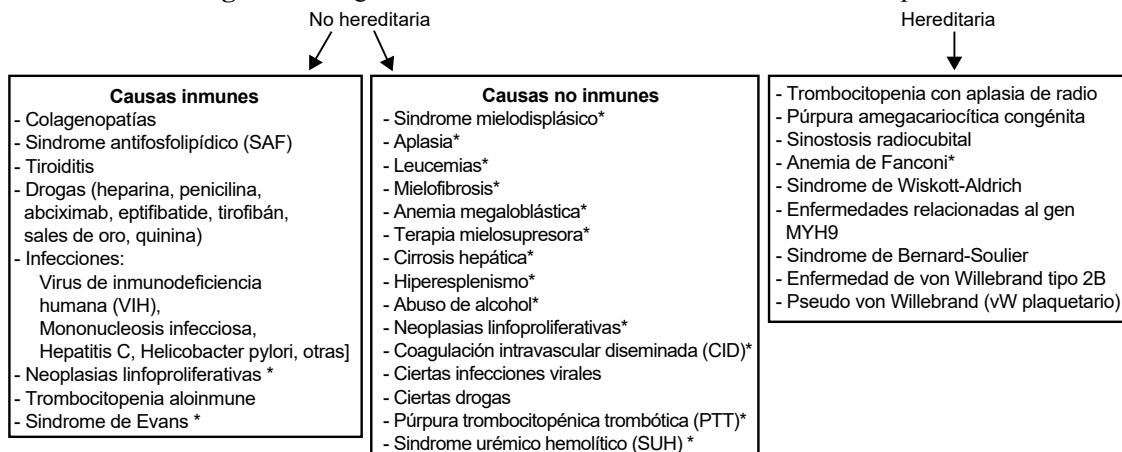


Tabla 2. Evaluación inicial

Historia clínica
Examen físico
Hemograma con recuento de plaquetas
Frotis de sangre periférica
Pruebas de coagulación.
Prueba de Coombs directa (PCD) (solicitar siempre en pacientes pediátricos; en adultos si presentan anemia asociada).
Hepatograma
Proteinograma y dosaje de Igs
Colagenograma en mayores de 10 años (adecuarlo a cada paciente: sexo femenino, mayor edad al diagnóstico, trombocitopenia moderada al diagnóstico, etc.)

Serología para VIH, hepatitis B y C, Helicobacter pylori, virus de Epstein Barr (VEB), Citomegalovirus (CMV), COVID-19. Según la edad del paciente, presencia de síntomas GI.
Anticuerpos antifosfolípidos (en pacientes adultos)
Anticuerpos antitiroideos (en pacientes adultos)

ESTE CONSENSO RECOMIENDA: En el contexto mundial actual de pandemia por SARS-Co-V2 este Comité recomienda tener presente al SARS-Co-V2 como agente causal de PTI.

5- Tratamiento

a- En pacientes pediátricos

PTI de reciente diagnóstico

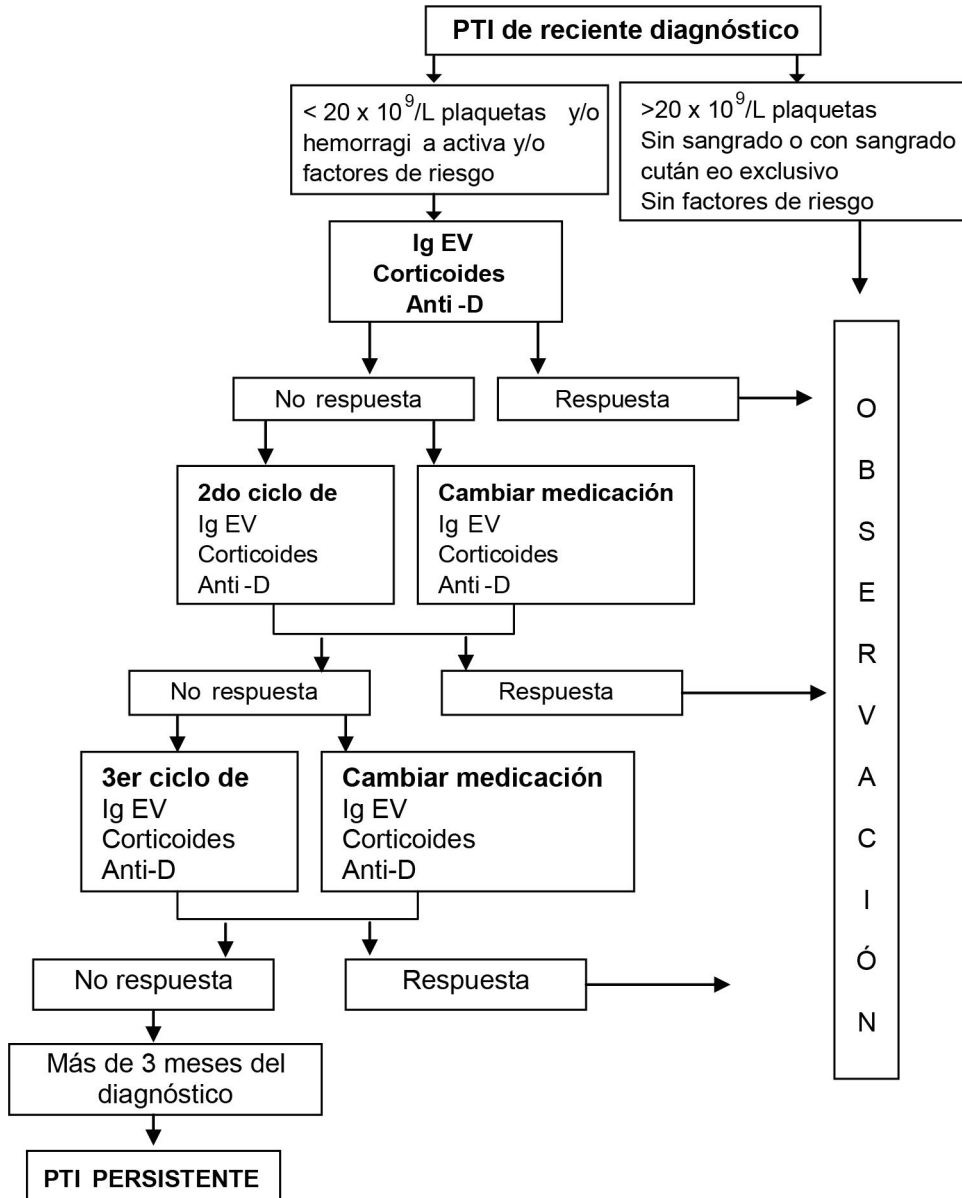
Se indicará tratamiento a pacientes con recuento de plaquetas $<20 \times 10^9/L$ y/o hemorragia activa y/o factores de riesgos (traumatismo craneoencefálico, politrauma, uso de antiagregantes 7 a 10 días previos, coagulopatía asociada, vasculitis).

Las opciones terapéuticas se observan en la tabla 3. En la figura 2 se muestra el algoritmo recomendado.

Tabla 3. Tratamiento de PTI de reciente diagnóstico en pacientes pediátricos

Tratamiento	Dosis	Tiempo de respuesta	Respuesta	Duración de la respuesta	Categoría de evidencia y consenso	Efectos adversos
Ig EV	1 g/Kg/día x 2 días	24 – 48 hs	90-95%	15 a 20 días	1	Anafilaxia, cefalea, náuseas, febrícula, meningitis aséptica
	0,8 g/Kg/día x 1 día	Algo más tardía				
Prednisona	4 mg/kg/día x 4 días vía oral (dosis máxima 180 mg/día)	3-5 días	80%	Generalmente recaída rápida	1	Cushing, osteoporosis, hipertensión, hiperglucemia, cataratas, psicosis
	1-2 mg/kg/día x 14 días vía oral	5-7 días	60-80%			
Metil prednisolona	30 mg/kg/día x 2-3 días EV (dosis máxima 1 gr)	Similar a 4x4	60 a 90%			
Dexametasona	20-40 mg/m ² /día vía oral (dosis máxima 40 mg)		80%			
Anti D (Paciente Rh+)	50-75 mcg/kg/ día EV	4-5 días	80%	15 a 20 días. Habitualmente caída de Hb de 0,5 a 2 g/dL	1	Anemia hemolítica inmune fatal con dosis de 75 mcg/Kg/día (advertencia FDA)
Conducta expectante (*)					2A	Reevaluación periódica

(*)En pacientes sin sangrado o con sangrado mínimo (sólo manifestaciones en piel)



PTI persistente

Serán pasibles de tratamiento activo los pacientes cuyos recuentos plaquetarios se mantengan sostenidamente por debajo de $20 \times 10^9/L$ o presenten hemorragias severas. Se podrá utilizar alguna de las opciones terapéuticas para PTI de reciente diagnóstico, solas o combinadas, con la finalidad de mantener recuentos plaquetarios por encima de los valores considerados seguros.

En casos severos o de sangrado intratable se podrán considerar el uso de agonistas del receptor de trompoyetina (RTPO), de rituximab o la esplenectomía, según las pautas detalladas para PTI crónica.

ESTE CONSENSO RECOMIENDA: agonistas del RTPO (eltrombopag o romiplostin, indistintamente) antes que rituximab, quedando la esplenectomía reservada exclusivamente para casos de excepcional gravedad que no han respondido a los anteriores o en situaciones de emergencia (Grado 2A).

PTI crónica

Serán pasibles de tratamiento activo los pacientes cuyos recuentos plaquetarios se mantengan sostenidamente por debajo de $20 \times 10^9/L$ o presenten hemorragias severas. Se podrá utilizar alguna de las opciones terapéuticas para PTI de reciente diagnóstico, solas o combinadas, con la finalidad de mantener recuentos plaquetarios por encima de los valores considerados seguros.

En la tabla 4 se muestran las otras opciones terapéuticas posibles si se consideran indicadas teniendo en cuenta el riesgo de vida, la calidad de vida y la falla a tratamientos anteriores. En la figura 3 se muestra el algoritmo recomendado para PTI persistente y crónica.

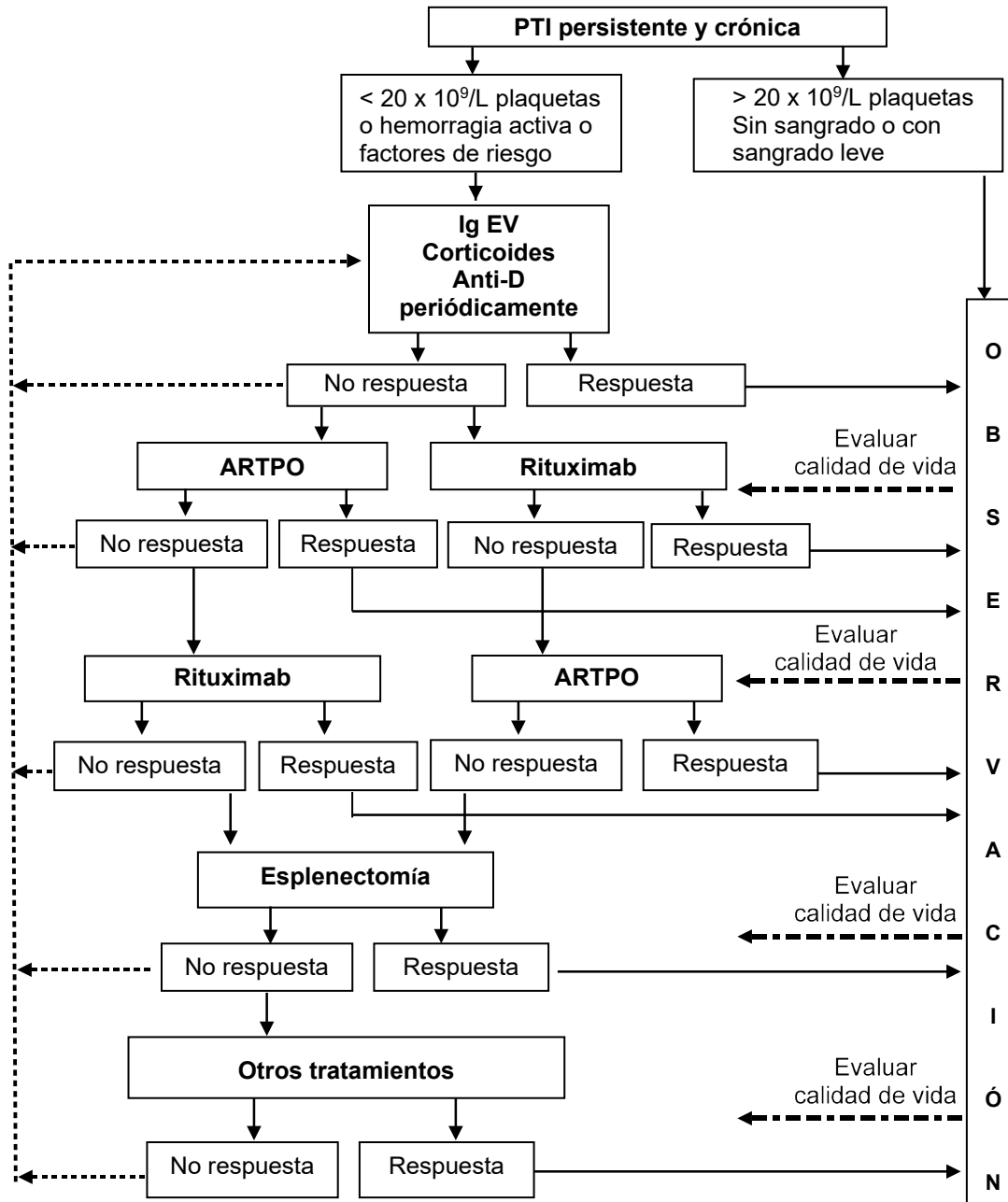
Tabla 4. Tratamiento de PTI crónica en pacientes pediátricos

Tratamiento	Dosis	Tiempo de respuesta	Respuesta	Categoría de evidencia y consenso	Efectos adversos
Eltrombopag	1 – 5 años: 25 mg/día ≥6 años: 50 mg/día Dosis máxima: 75 mg/día Pacientes del sudeste asiático: 50% de la dosis Pacientes >6 años con compromiso hepático: 50% de la dosis. Ajustar dosis cada 2 semanas	7 – 21 días	Respuesta: 80% Respuesta duradera: 40–50%		Hepatotoxicidad Cataratas
Romiplostin***	Ver Tabla 8				
Rituximab	375 mg/m ² /dosis/semana x 4 semanas (**)	7 a 56 días	Respuesta: 60-70% Respuesta duradera: Aproximadamente 26%	2A	Leucoencefalopatía multifocal progresiva Rash maculopapular Enf. del suero Artralgias Infecciones
Esplenectomía(*)		1 a 56 días	70-90%	2A	Sepsis Vacunación previa

(*) Preferentemente en mayores de 10 años. En PTI que comprometa la vida puede ser necesario realizarla a edades menores. Ver “Esplenectomía”

(**) Considerar el uso de menor número de dosis

ESTE CONSENSO RECOMIENDA: rituximab o ARTPO antes que esplenectomía en menores de 5 años (Grado 2A). Actualmente no hay evidencia para preferir una opción terapéutica sobre otra en mayores de 5 años.

Figura 3. Algoritmo para tratamiento de PTI persistente y crónica en pacientes pediátricos

Si el tratamiento con ARTPO o con rituximab o la esplenectomía están contraindicados, fracasaron o no fueron aceptados, y el paciente presenta en forma continua recuentos plaquetarios $\leq 20 \times 10^9/L$ o hemorragias severas, se podrá continuar con la/s medicación/es descriptas anteriormente o intentar con alguna de las siguientes opciones terapéuticas, solas o combinadas, con la finalidad de mantener recuentos plaquetarios por encima de los valores considerados de alto riesgo (Tabla 5).

Debido a la escasa experiencia pediátrica con estas terapias, los esquemas terapéuticos indicados son tentativos.

Tabla 5. Otras opciones de tratamiento en pacientes pediátricos con PTI crónica (*)

Droga	Dosis usual	Respuesta	Tiempo hasta respuesta	Comentarios
Ciclofosfamida	1,5 gr/m ² /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	

(*) ver efectos adversos en tabla 9.

b- En pacientes adultos

Manejo inicial

En PTI reciente, el objetivo es alcanzar un recuento seguro lo antes posible, a fin de evitar o controlar el sangrado grave (SNC) o fatal. En enfermedad crónica, el objetivo es mantener un recuento $>30 \times 10^9/L$, o $>50 \times 10^9/L$ en ancianos o con factores de riesgo adicionales.

Considerar iniciar tratamiento en aquellos con $<30 \times 10^9/L$ plaquetas. Casos con $30-50 \times 10^9/L$ plaquetas deben tratarse sólo si sangran o pre-procedimiento invasivo (en cualquier fase de la enfermedad), con un estilo de vida de riesgo o la aparición, no infrecuente, de un evento tromboembólico venoso o arterial (asociado a PTI, independientemente de otros factores de riesgo). Tendencia incrementada en mayores de edad y en pacientes con factores de riesgo para tromboembolismo venoso-arterial o portadores de trombofilias.

Para el tratamiento antitrombótico, tener recuentos plaquetarios $>50 \times 10^9/L$ y preferentemente por arriba de $80 \times 10^9/L$ acorde a la opinión de expertos.

Las opciones terapéuticas de primera línea se observan en la tabla 6. En la figura 4 se muestra el algoritmo recomendado para la secuencia terapéutica completa.

PARA LA FASE INICIAL, ESTE CONSENSO RECOMIENDA: tratamiento en todos aquéllos con $<30 \times 10^9/L$ plaquetas (2A). Podrá utilizarse metilprednisona o dexametasona con igual nivel de recomendación (2A), ya que no se han referido diferencias significativas en cuanto a la duración de respuestas ni las hemorragias entre ambos agentes. Las recomendaciones actuales de la *American Society of Hematology* (2019) son no prolongar el tratamiento con corticoides más allá de las 6 semanas y realizar el *tapering*, optando por una terapia de segunda línea en caso de descenso del recuento plaquetario durante el mismo. Podrá considerarse el uso de Ig EV en primera línea, junto a esteroides, ante riesgo inminente de sangrado grave. Para pacientes con recuento plaquetario $<10 \times 10^9/L$ y sangrado no cutáneo se recomienda internación. No hay consenso en el caso de recuentos entre 10 y $20 \times 10^9/L$, salvo sangrados.

Tabla 6. Tratamiento de pacientes adultos con PTI. Opciones de primera línea

Droga de inicio	Dosis usual	Respuesta inicial	Tiempo hasta respuesta	Comentarios
Meprednisona	0.5 a 2 mg/kg/día	70-80%	4-14 días a semanas	<20% respuestas sostenidas
Dexametasona	40 mg/día x 4 días Cada 2-4 semanas por 1-4 ciclos	60-90%	2-14 días a semanas	50% respuesta sostenida <i>fuera de tratamiento</i>
Ig EV(*)	1 g/kg/día x 2 días	65-80%	1-2 días	Costo Efecto usualmente de corta duración
Ig anti-D EV (*)	50-75 mcg/kg/ dosis (75 más eficaz)	70%	1-5 días	Paciente Rh+ y no esplenectomizado Contraindicado si PCD+ o evidencia de hemólisis

(*) En caso de contraindicación para esteroides.

Manejo del paciente adulto que no responde a 1ra. línea, que presenta efectos adversos o que recae durante la disminución o suspensión del corticoide.

Ante la falta de respuesta al tratamiento de primera línea, realizar PAMO/biopsia y considerar diagnóstico alternativo. No hay un estándar de tratamiento de segunda línea (Tabla 7). Para elegir el tratamiento de segunda línea debe considerarse el recuento de plaquetas, la etapa de la enfermedad (persistente o crónica) y la respuesta mostrada al tratamiento inicial. Una recaída tardía luego de una buena respuesta inicial autoriza a repetir el tratamiento inicial (2A). En ocasiones se podrá mantener recuentos seguros con baja dosis de meprednisona (<5 mg/d), si bien la toxicidad a largo plazo no está bien establecida y el uso indefinido de dosis bajas de esteroides debería consensuarse con el paciente (2A).

Las guías ASH recientes ponen en igualdad de condiciones a las 3 opciones principales. La esplenectomía es cada vez menos indicada y deberá retrasarse, en lo posible, al menos hasta después del primer año desde el diagnóstico. Una cuarta opción efectiva de segunda línea de bajo costo, segura y eficaz puede ser el micofenolato.

Tabla 7. Tratamiento de pacientes adultos con PTI. Opciones de segunda línea

Droga de inicio	Dosis usual	Respuesta inicial	Tiempo hasta respuesta	Comentarios
Esplenectomía		~80%	1-56 días	PROs: amplia experiencia, costo accesible aún en sitios de bajos recursos. Respuesta inmediata. Posibilidad de cura. CONs: Mortalidad (0.3-1%). Morbilidad en 1 cada 4 (TE, infección, sepsis fulminante). Ineficaz o recaída temprana si secuestro hepático o mixto Vacunación previa
Rituximab(*)	375 mg/m ² / sem por 4 semanas	~ 65%	7-56 días	PROs: facilidad de uso para el hematólogo. Pocos efectos adversos. Posibilidad de remisión prolongada sin tratamiento. CONs: reacciones infusionales (habitualmente manejables). Respuesta generalmente demora semanas. Remisión a largo plazo no mayor de 25%. Reactivación viral en portadores VHB (contraindicado en hepatitis activa). Uso en PTI no aprobado por autoridad regulatoria Considerar vacunación previa (**) Respuesta más duradera en: esplenectomizados, asociados a dexametasona (40 mgr/dx4 por 1-3 ciclos), mujeres < 40 años y < 24 meses de tratamiento.

ARTPO	Ver tabla 8	>80% (***)	7-28 días (E) 5-14 días (R)	Consensuar con el paciente cual ARTPO PROs: RCTs, respuesta rápida y sostenida, en esplenectomizados o no. Eficacia a largo plazo ~ 45-60% CONs: cefalea, vía SC (R), dependencia (<25% podrá suspender), costo Se puede rotar ante falta de respuesta luego de 4 semanas a dosis máximas.
-------	-------------	------------	--------------------------------	--

(*) *Mejores resultados de largo plazo si se usa junto con dexametasona. Mejores resultados (o menos complicaciones) cuando se emplea post esplenectomía. La dosis está extrapolada de la empleada en otras enfermedades autoinmunes.*

(**) *Esquema similar al empleado pre-esplenectomía La vacunación posterior al uso del rituximab mostró respuesta pobre.*

(***) *Esplenectomizados o no. El Consenso Internacional 2010 los considera una más entre las opciones de segunda línea. La guía ASH 2011 los ubica antes que rituximab cuando hay contraindicación para la esplenectomía. Pueden emplearse como terapia puente que permita demorar la esplenectomía.*

EN SEGUNDA LÍNEA; ESTE CONSENSO SUGIERE: agonistas ARTPO sobre rituximab (2A). Cualquiera de ambos por sobre esplenectomía antes del año del diagnóstico (2A). En PTI crónica discutir con el paciente tratamiento médico o esplenectomía. (2B). Rituximab usar de preferencia junto con dexametasona (2B). En pacientes con ARTPO que alcanzaron respuesta robusta y sostenida por al menos 3-6 meses, se sugiere intentar el descenso lento de la dosis buscando suspender (2B), seleccionando el paciente, el momento y la forma de realizar la discontinuación.

La tabla 8 muestra el esquema de ajuste de dosis de los ARTPO de acuerdo al recuento plaquetario

Tabla 8. Agonistas del RTPO: ajuste de dosis en adultos

Eltrombopag	Romiplostim
Inicial: 50 mg/día, oral. 25 mg/día en asiáticos	Inicial: 3 ug/kg/semana, subcutáneo
Ajuste 25 mg cada 2 semanas. Tope 75 mg/d <50x10 ⁹ /L aumentar 75 mg/día 50-200x10 ⁹ /L seguir igual 200-400x10 ⁹ /L reducir a 25 mg/día y luego a 25 mg día por medio >400x10 ⁹ /L suspender y dar aspirina. Luego reiniciar a dosis menor. Riesgo de rebote	Ajuste 1 ug/kg cada semana. Tope 10 ug/kg/semana <50x10 ⁹ /L aumentar 50-200x10 ⁹ /L seguir igual 200-400x10 ⁹ /L reducir de a 1 mcg/kg/semana >400x10 ⁹ /L suspender y dar aspirina. Luego reiniciar a dosis menor. Riesgo de rebote
Dosis máxima 75 mg por día Dosis mínima 25 mg por semana Suspender eltrombopag y rotar a romiplostim si no respuesta luego de 4 semanas de dosis máximas.	Dosis máxima 10 ug/semana Dosis mínima 1 ug/ semana Suspender romiplostim y rotar a eltrombopag si no respuesta luego de 4 semanas de dosis máximas

Manejo del paciente adulto refractario

Estos pacientes tienen alto riesgo de muerte por hemorragias.

En casos sintomáticos o con un recuento de riesgo, discutir con el paciente las opciones de tratamiento que raramente serán curativas.

Se recomienda buscar diagnósticos alternativos, así como detectar y erradicar al *H. pylori*.

Podemos rescatar transitoriamente con corticoides o IgEV.

Los ARTPO mostraron respuesta plaquetaria sostenida en >60% de los casos en seguimiento de hasta 5 años. Puede rotarse al otro ARTPO por no eficacia o efectos adversos del utilizado inicialmente.

El rituximab ofrece la posibilidad (baja) de alcanzar una remisión duradera sin tratamiento y la posibilidad de realizar retratamientos periódicos ante cada pérdida de respuesta. Asimismo, el rituximab mostró respuestas duraderas cuando se lo utilizó post esplenectomía.

Otras opciones de tercera línea

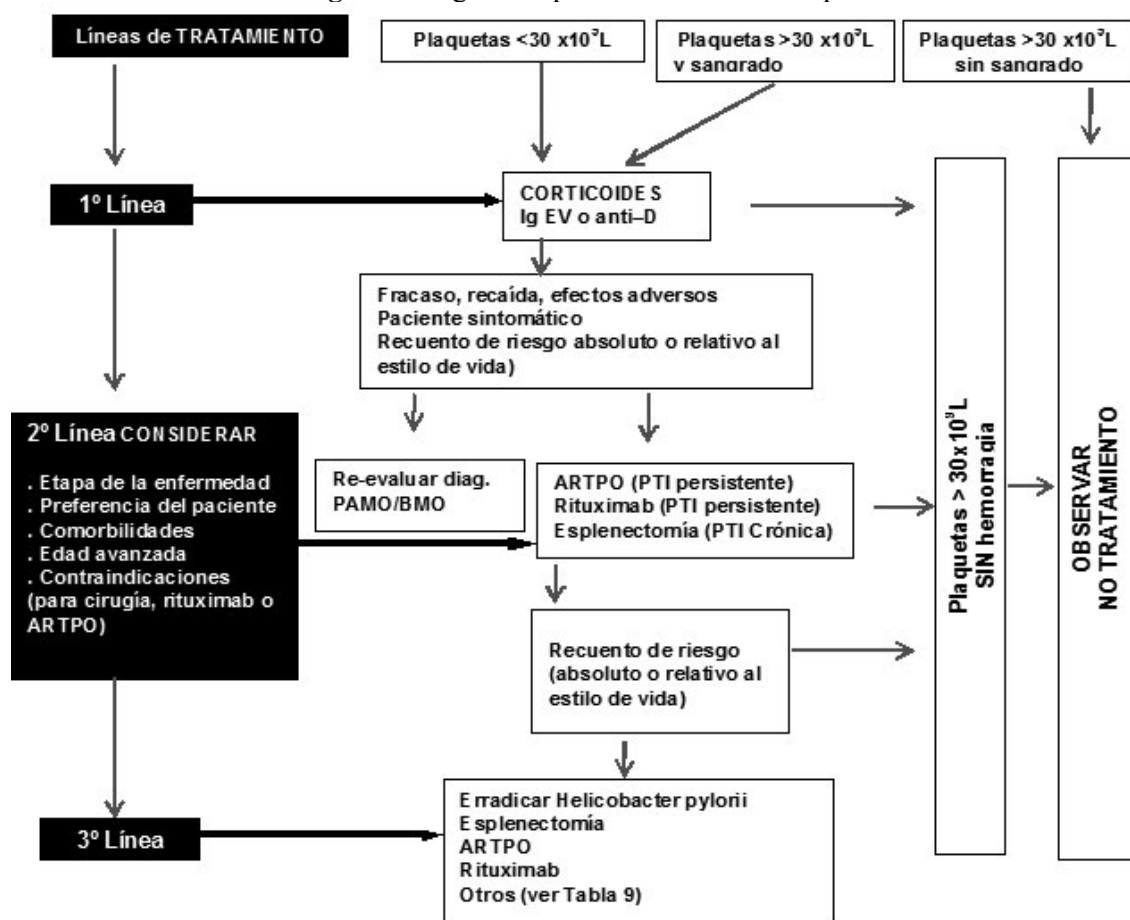
INMUNOSUPRESION: varios fármacos se han utilizado: micofenolato mofetil, dapsona y danazol parecen lograr respuestas cercanas al 50%. Sin embargo, para otros agentes, las respuestas individuales no suelen superar el 30% y diferentes toxicidades dificultan su uso prolongado (tabla 9). Las dificultades para consensuar un tratamiento en este grupo de pacientes, se basa también en la heterogeneidad entre las drogas disponibles.

Tabla 9. Pacientes adultos refractarios. Otras opciones de tercera línea

Droga	Dosis usual	Respuesta	Tiempo hasta respuesta	Efectos adversos
Danazol	400-800 mg /día	67%	4 semanas y hasta 6 meses	Alteración del hepatograma, dislipemia, virilización, amenorrea
Dapsona	75-100 mg/día	50%	3 semanas	<i>Rash</i> . Hemólisis de laboratorio (en muchos). Anemia hemolítica (en algunos). Contraindicado si existen Hb. inestables o déficit de G6FDH (varones homocigotas)
Azatioprina	1-2 mg/kg/día (máximo 150 mg/día)	60%	1 a 6 me-ses	Alteración del hepatograma, anemia, leucopenia, infección
Micofenolato mofetil	1 g 2 veces/día por 3 a 4 semanas	45-75%	4-6 semanas	Cefalea, dorsalgia, infección Menos eficaz en PTI secundaria a virus
Ciclosporina A	5 mg/kg/día por 1 semana Luego 2-3 mg/kg/día	50-80%	3 a 4 semanas	Ajustar según ciclosporinemia (100-200 ng/mL) Vigilar función renal HTA, infección
Vincristina	1-2 mg/dosis EV por semana (dosis total 6 mg)	10-75%	1 a 2 semanas	Neuropatía, constipación, flebitis infusional
Ciclofosfamida	1-2 mg/kg/día, oral 1 g/m ² pulsos EV cada 2-4 semanas por 1-3 dosis	25-80%	1 semana a 4 meses	Mielosupresión, segundas neoplasias

La figura 4 muestra un algoritmo propuesto de tratamiento para los pacientes adultos con PTI en las diferentes instancias evolutivas. La disponibilidad de nuevos ARTPO aprobados (avatrombopag) o en vías de aprobación (lusutrombopag), como también otros fármacos aprobados como fostamatinib (anti Syk) y drogas con ensayos avanzados en fase I/II, rilzabrutinib (anti BTK que no activa plaquetas), posiblemente cambiarán algunas de las recomendaciones indicadas en la figura en el futuro. Lamentablemente ninguna de las drogas aprobadas está disponibles por ahora para su uso en nuestro país.

Figura 4. Algoritmo para el tratamiento del paciente



c- Esplenectomía en pacientes pediátricos y adultos con PTI

- Tratamiento más eficaz en el largo plazo (hasta 90% respuesta inicial; 70% respuesta sostenida a 5-10 años). La eficacia es menor en añosos.
- Respuestas son similares entre procedimiento convencional y laparoscópico.
- Menos complicaciones (9% vs. 12%) y menor mortalidad (0.2% vs. 1%) por vía laparoscópica.
- Demorar la esplenectomía al menos 12 en niños o adultos, excepto en caso de enfermedad severa sin respuesta a otras medidas, cuando el tratamiento altera la calidad de vida o por preferencias del paciente.
- El estudio de supervivencia plaquetaria, si está disponible, puede ser útil para definir la esplenectomía acorde al sitio de captación.
- La indicación de esplenectomía en niños presenta consideraciones especiales. La decisión deberá consensuarse entre el paciente, sus padres y el médico.
- Vacunar al menos 15 días antes contra gérmenes capsulados.
- La necesidad y las indicaciones de profilaxis antibiótica post esplenectomía son largamente discutidas, especialmente en adultos.

Las consideraciones acerca de la esplenectomía se indican en la tabla 10.

Tabla 10. Algunas consideraciones acerca de la esplenectomía

<p>1. Vacunación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda para : H. Influenzae, meningococo y neumococo, por lo menos 2 semanas previo a la esplenectomía • Vacunación antigripal una vez por año • Reinmunización para neumococo cada 5 años <p>2. Profilaxis antibiótica (ATB):</p> <ul style="list-style-type: none"> • El beneficio de profilaxis indefinida es incierto. El riesgo de infección tardía o sepsis fulminante en pacientes vacunados es bajo • Profilaxis ATB: penicilina, amoxicilina. Eritromicina o levofloxacina en caso de alergia • Guías británicas recomiendan profilaxis ATB en <ul style="list-style-type: none"> - Menores de 15 años y mayores de 50 años - Respuesta inadecuada a la vacunación antineumocócica o historia de infección grave por neumococo • Durante al menos 2 años post esplenectomía (periodo de mayor riesgo de infección sistémica fulminante, en especial en pacientes pediátricos) <p>3. Otras complicaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • En el corto plazo: muerte, sangrado, parálisis frénica, infección y tromboembolismo perioperatorios • En el largo plazo: eventración, adherencias, hipertensión pulmonar, enfermedad cardiovascular, infecciones a neumococo, sepsis fulminante • La esplenectomía por PTI presenta menos complicaciones (infecciosas, tromboembólicas o cardiovasculares) que cuando se realiza por otras causas

ESTE CONSENSO RECOMIENDA: consensuar la política de profilaxis antibiótica con Infectología de cada centro. Los pacientes deben ser notificados sobre el riesgo de infección y la importancia de la consulta médica inmediata ante un cuadro febril (2A). Realizar estudio de sobrevida plaquetaria siempre que fuera posible (2B).

d- Tratamiento de emergencia en pacientes adultos y pediátricos con PTI

Cuando el sangrado implica un riesgo inmediato para la vida, el órgano o un miembro (sangrado cerebral, abdominal, ocular o síndrome compartimental), y se requiere el aumento INMEDIATO del recuento de plaquetas, utilizar en forma simultánea:

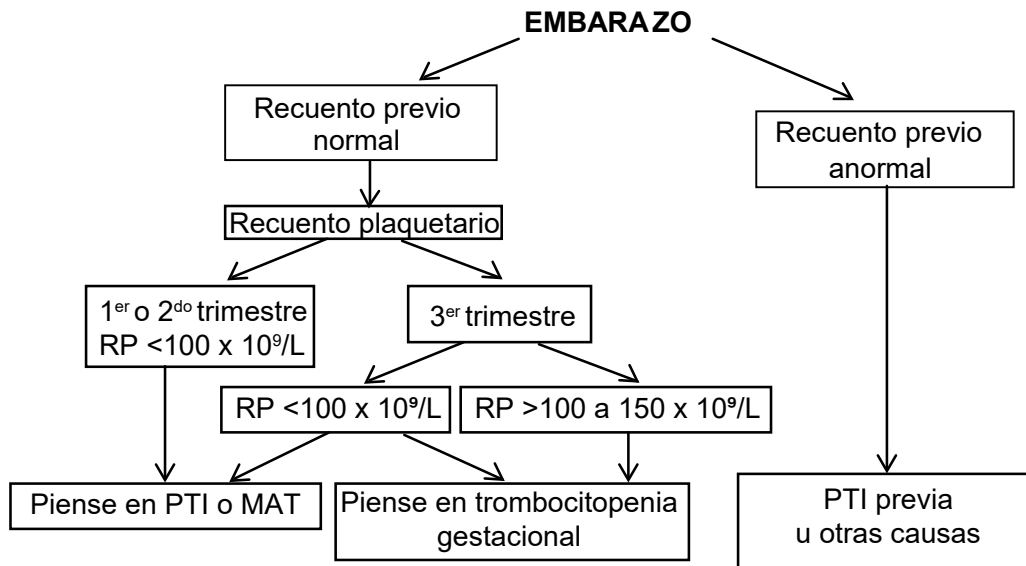
- Ig EV 1g/kg por 1-2 días consecutivos
- Bolos de metilprednisolona EV por 2-3 días.
- Como esta estrategia suele demorar entre 24 y 48 hs., también transfundir concentrados plaquetarios (en pacientes adultos: 1-3 U/h o 10 U cada 4 hs. y hasta 1 féresis cada 30 minutos. En pacientes pediátricos: 0,5 a 1 U/m²/hora o 2 a 4 U/m² cada 6 horas)
- Control mecánico o quirúrgico en el sitio de sangrado, si es necesario y factible (abdomen, SNC).
- Esplenectomía: será mandatoria en caso de sangrado que amerite laparotomía o neurocirugía. En otros, considerar caso por caso ante sangrado crítico persistente a pesar del tratamiento médico.
- rFVIIa a 90 ug/kg ante fallo del tratamiento médico más necesidad de cirugía, sangrado en SNC no quirúrgico u otro sangrado crítico con imposibilidad de cirugía. Dado que se requiere un número mínimo de plaquetas se debe administrar junto con concentrados plaquetarios.

ESTE CONSENSO RECOMIENDA: triple terapia médica (Ig EV, bolos de metilprednisolona y concentrados de plaquetas). En el caso de ser necesaria la cirugía de urgencia, realizar esplenectomía previa (en caso de neurocirugía) o simultánea (en caso de laparotomía) (2A).

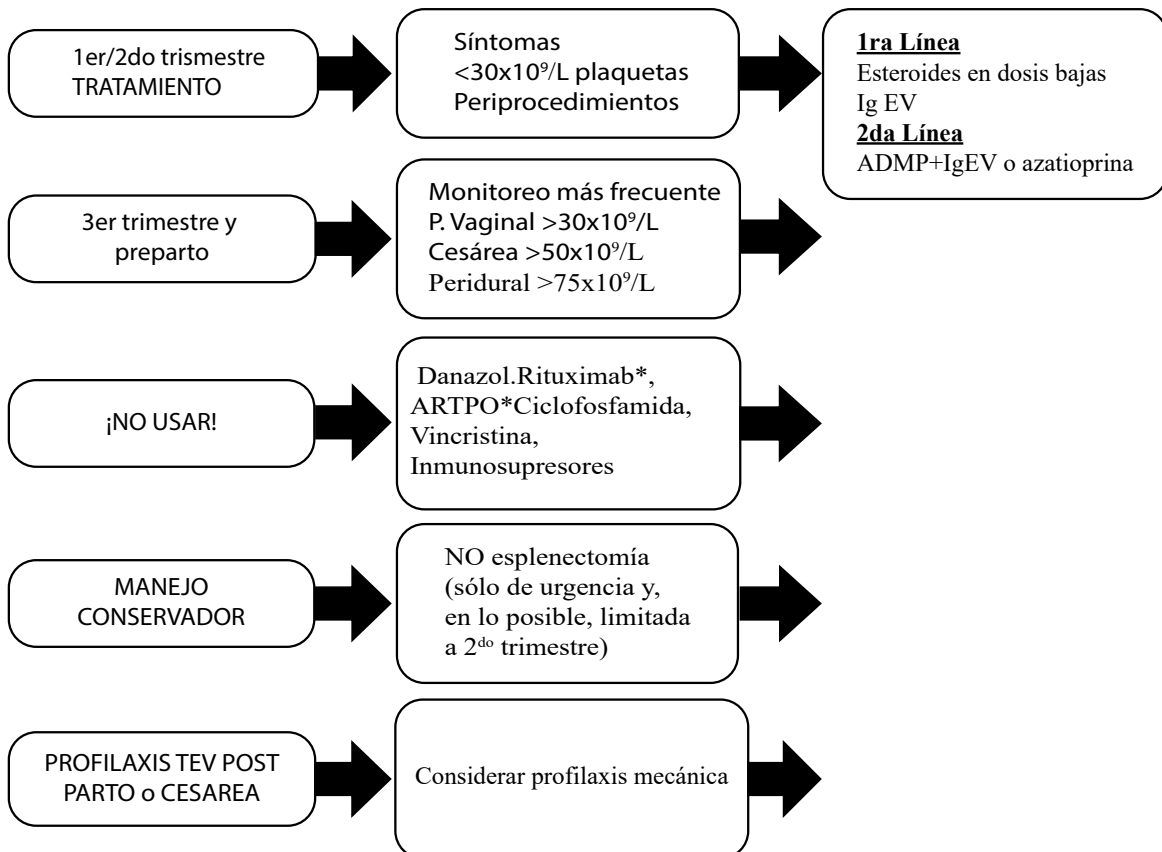
ESTE CONSENSO SUGIERE: rFVIIa como último recurso en casos refractarios al tratamiento anterior) (2B)

6- PTI y embarazo

- La frecuencia de PTI gestacional oscila entre 1:1000 y 1:10000 embarazos.
- Representa el 3-5% de las plaquetopenias durante el embarazo.
- El diagnóstico es por exclusión. Descartar otras más frecuentes como trombocitopenia incidental y desórdenes hipertensivos del embarazo (ver figura 5)
- Siempre considerar en una trombocitopenia gestacional el recuento plaquetario basal previo al embarazo, el trimestre de gestación y la severidad de la plaquetopenia.
- El 75% de las trombocitopenias que aparecen en el último trimestre o el parto serán incidentales (5-10% de todos los embarazos, leve (alrededor de $100 \times 10^9/L$) y rara vez $< 80 \times 10^9/L$).
- El embarazo puede agravar una PTI pre existente y una historia previa de plaquetopenia que se profundiza a medida que avanza el embarazo, van en favor de PTI.
- La instalación precoz en una embarazada sin antecedentes (primer trimestre) y un valor $< 70 \times 10^9/L$, sugieren PTI.
- La aparición de una trombocitopenia en el posparto obliga a descartar síndrome HELLP (u otra microangiopatía trombótica) por medio del frotis y el perfil de coagulación.
- En embarazo gemelar o embarazos múltiples, la plaquetopenia puede más severa.
- La mortalidad materna de la PTI gestacional es casi nula. La morbilidad está dada por el recuento de plaquetas al momento del parto.
- El modo de parto (vaginal o cesárea) debe decidirse según criterio obstétrico. Mientras que el parto vaginal es usualmente más seguro para la madre, no hay evidencia de que la cesárea sea más segura para el feto trombocitopénico. En caso de parto vaginal, minimizar el trauma fetal y evitar el uso de fórceps o vacuum.
- El antecedente de PTI en embarazo previo NO contraindica un nuevo embarazo.
- El tratamiento debe seguir pautas similares al resto de los adultos, enfatizándose el manejo conservador especialmente en el primero y segundo trimestre. (Figura 6).
- El uso de corticoides durante el embarazo puede presentar complicaciones (diabetes gestacional, hipertensión, prematuridad, abrupción placentaria) debiendo utilizarse la menor dosis útil y el menor tiempo (10-40 mg).
- Las referencias sobre el uso de Ig EV anti-D en el embarazo son escasas.
- Micofenolato, danazol, ciclofosfamida y vincristina están contraindicados en el embarazo.

Figura 5. Algoritmo de diagnóstico ante una plaquetopenia en el embarazo

MAT: microangiopatía trombótica
 PTI: trombocitopenia inmune
 RP: recuento plaquetario

Figura 6. Algoritmo de tratamiento de tratamiento de PTI en el embarazo

*Está descrito el uso gestacional de rituximab, así como el uso de ARTPO más allá de la semana 20 en casos consensuados, severos y refractarios. ARTPO están contraindicados en el primer trimestre.

7- PTI y recién nacido

Este trastorno se produce tanto en hijos de madres con PTI activa diagnosticada previamente al embarazo como en las diagnosticadas durante el mismo, pero también en aquéllas aparentemente curadas, ya sea por remisión espontánea o por esplenectomía.

La estimación más certera comunicada por los ensayos clínicos prospectivos de la incidencia de trombocitopenia severa (recuento plaquetario inferior a $50 \times 10^9/L$) en hijos de madre con PTI es de 8% a 11%. El nivel más bajo de plaquetas ocurre habitualmente de 3 a 5 días después del nacimiento.

No se ha encontrado correlación entre el recuento plaquetario del neonato y factores maternos tales como recuento plaquetario, nivel de anticuerpos o antecedente de esplenectomía; sólo la historia previa de trombocitopenia neonatal severa en un hermano ES un factor predictivo importante.

Las hemorragias habitualmente son leves a moderadas. La ocurrencia de hemorragias mayores (fundamentalmente intracraneana), es inferior a 1%. La trombocitopenia puede persistir hasta los 4 meses de vida, pero el riesgo de hemorragias disminuye casi totalmente después de las 2 primeras semanas de vida.

No existe hasta la fecha ninguna guía basada en la evidencia para tratamiento estos casos.

ESTE CONSENSO RECOMIENDA:

- **Con recuento plaquetario $> 50 \times 10^9/L$:**
 - Conducta expectante y control diario x 7 días
- **Con recuento plaquetario $< 50 \times 10^9/L$:**
 - Ecografía transcraneal para excluir tempranamente sangrado asintomático del SNC.
 - Ig EV 1 gr/kg/día x 1-2 días con o sin transfusión de plaquetas irradiadas (en especial cuando plaquetas $< 30 \times 10^9/L$)
 - Control periódico (frecuencia de acuerdo a evolución) durante 4 semanas La administración de globulina anti-D puede ser una alternativa, pero está en evaluación.
- Se recomienda no aplicar vitamina K intramuscular hasta conocer el recuento plaquetario.
- La lactancia no está contraindicada, aunque debería suspenderse cuando la plaquetopenia no mejora luego de unos días por la posible presencia de IgA en la leche materna. Si aun así la plaquetopenia persistiera, considerar plaquetopenias heredofamiliares

8- PTI asociada a otras patologías

8.a- PTI en hepatitis por virus C

Durante el curso de HVC puede desarrollarse PTI secundaria (plaquetopenia leves) que mejoran con la terapia antiviral. El tratamiento de la HVC consiste en ribavirina e interferón, pero la trombocitopenia $< 75 \times 10^9/L$ es una contraindicación relativa para la utilización de este último. Los corticoides, el rituximab y la esplenectomía impactan sobre la inmunidad y la carga viral. En especial deberá considerarse el riesgo de infecciones oportunistas cuando no haya respuesta a HAART, la carga viral permanece elevada y los CD4 están bajos. Los ARTPO se han mostrado eficaces en aumentar el recuento plaquetario. El uso de eltrombopag se acompañó de trombosis portal en adultos con cirrosis avanzada, hepatitis crónica a virus C o hipertensión portal. Cuando la plaquetopenia se instala post HAART habrá que descartar síndrome de reconstitución inmune (IRIS) que es infrecuente y responde a esteroides.

ESTE CONSENSO RECOMIENDA:

- Seguimiento conjunto con hepatólogo y/o infectólogo
- Tratamiento antiviral si no hay contraindicación y con cuidadoso monitoreo del nivel de plaquetas.
- Si es necesario tratar la PTI, comenzar con Ig EV

8.b- PTI en infección por virus de la inmunodeficiencia humana

La infección por VIH puede acompañarse de PTI secundaria. El tratamiento antiviral puede mejorar el nivel de plaquetas. La utilización de corticoides, Ig EV e Ig anti-D han demostrado seguridad y eficacia en este escenario. La esplenectomía también es útil pero sus riesgos no han sido bien establecidos. No se conoce con certeza el efecto que puedan tener los citotóxicos, rituximab, eltrombopag y romiplostim sobre la progresión de la infección viral.

ESTE CONSENSO RECOMIENDA:

- Seguimiento conjunto con infectólogo.
- Tratamiento antirretroviral si no hay contraindicación.
- Si es necesario tratar la PTI, se pueden utilizar: corticoides (cursos breves), Ig EV, Ig anti-D y esplenectomía.

8.c- PTI en infección por H. pylori

La infección por *H. pylori* puede acompañarse de PTI secundaria. La terapia de erradicación de la bacteria puede mejorar el nivel de plaquetas en aproximadamente el 50% de los adultos afectados, especialmente en aquéllos que tienen trombocitopenias leves y viven en áreas con alta prevalencia de la infección.

ESTE CONSENSO RECOMIENDA:

- Realizar la detección de la infección por *H. pylori* en aquellos enfermos que más pueden beneficiarse de la terapia de erradicación, pacientes con síntomas GI y/o en no respondedores a las terapias farmacológicas de primera línea.
- El test de la urea en aire espirado, la detección del antígeno en materia fecal y la endoscopia son métodos más sensibles y específicos que la investigación de anticuerpos en sangre.
- En los enfermos en los que se demuestra la infección, comenzar terapia de erradicación.

8.d- Síndrome de Evans

Es una enfermedad rara caracterizada por la aparición simultánea o secuencial de anemia hemolítica autoinmune, PTI y/o neutropenia inmune. Constituye el 1%-4% de los casos inicialmente diagnosticados como PTI o anemia hemolítica autoinmune.

El 50-60% de los niños pueden superponer criterios de ALPS (síndrome linfoproliferativo autoinmune).

Otras condiciones asociadas a síndrome de Evans en población pediátrica son: inmunodeficiencia común variable, post trasplante de órganos sólidos o médula ósea, exposición a fludarabina u otras drogas. La respuesta a los tratamientos usados para PTI (corticoides, Ig EV, incluso esplenectomía) es menor y frecuentemente ineficaz. Tiene una alta mortalidad, asociada a sangrado o sepsis.

En adultos el 50% de los casos de Evans son secundarios a enfermedades autoinmunes, síndromes linfoproliferativos e inmunodeficiencias. El manejo es similar al convencional de la PTI y se caracteriza porque, luego del tratamiento inicial, el 73% de los pacientes serán dependientes de corticoides o requerirán una segunda línea terapéutica. No se ha publicado experiencia con el uso de ARTPO. En una revisión reciente con un seguimiento de 5 años, se observó que solamente el 32% de los adultos tratados permanecía en remisión completa o parcial y que la mortalidad global era del 25%.

Bibliografía

- Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009;113:6511-21.
- Cines D, Kuter D, Newland A, Provan D, Sempe J. Editors. *The Handbook First Edition. Immune Thrombocytopenia*. European School of Haematology. 2010.
- Cines D, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol*. 2009; 46(Suppl 2):S 2-14.
- Cuker A. Toxicities of thrombopoietic growth factors. *Semin Hematol*. 2010;47:289-98.
- Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs P. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British standards in haematology by a working party of the haematology task force. *Br J Haematol*. 2011;155: 308-17.
- Donato H, Bacciedoni V, Rapetti MC, Elena G, Lavergne M, Rossi N y col. Comité Nacional de Hematología. Trombocitopenia inmune (PTI): Guía de diagnóstico y tratamiento. *Ach Argent Pediatr*. 2019; 117 supl 6: S243-54.
- Grainger JD, Bolton-Maggs PHB, Godeau B, Bussel J, Donato H, Elalfy M, y col. Diagnosis and management of chronic ITP: comments from an ICIS expert group. *Ann Hematol*. 2010; 89: 11-17.
- Koka EY, Srivathsa L, Grimesa AB, Vogela TP, Tejtela SKS, Muscala E. Immune thrombocytopenia following multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), *Pediatr Hematol Oncol*. <https://doi.org/10.1080/08880018.2021.1917737>.
- Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, Wu R, Donato H, Espina B y col on behalf of the Intercontinental Cooperative ITP Study Group. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica*. 2011; 96: 1831-7.
- Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L y col. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*. 2009; 114:3167-72.
- Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Br J Haematol*. 2012;158:3-15.
- Neunert C, Lim W, Crowther M y col. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117: 4190-207.
- Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N y col. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019; 10; 3829-66.
- Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB y col. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168-86.
- Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T y col. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3:3780-3817.
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM y col. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113:2386-93.
- Rodeghiero F, Ruggeri M. Short and long term risks of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indications? *Brit J Haematol*. 2012; 158:16-29.
- Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, Vidarsson G, Leebeek FWG, Jansen AJG. Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia. *Front Immunol*. 2018;9:880.
- Tarantino MD, Bolton-Maggs PHB. Update on the management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Hematol*. 2007;14:526-34.
- Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010;85:174-80.
- Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2003;102:4306-11.

Trombofilias



Coordinadores:

Gallo, María del Carmen
emecegallo@yahoo.com.ar

Sánchez Luceros, Analía
sanchezluceros@hematologia.anm.edu.ar

Autores:

Altuna, Diana
Ceresetto, José
Fassi, Daniel
Ferro, Hugo
Giumelli, Carla
Maneyro, Alberto

Declaración de conflictos de interés:

Analía Sánchez Luceros declara haber recibido financiamiento para investigación por parte de Takeda. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice:

Definición.....	247
Clasificación.....	247
A quién estudiar	247
Qué estudiar	249
Cuándo estudiar	250
Cómo estudiar	250
Para qué estudiar	251
Bibliografía recomendada.....	252

Abreviaturas

AAF	Anticuerpos antifosfolípidos
ACL	Anticuerpos anticardiolipinas
Antiβ2GPI	Anticuerpos anti beta 2 glicoproteína I
AT	Antitrombina
DOACs	Anticoagulantes orales directos
FVL	Factor V Leiden
HHcy	Hiperhomocisteinemia
HPN	Hemoglobinuria paroxística nocturna
IL	Inhibidor lúpico
PC	Proteína C
PS	Proteína S
PT20210	Protrombina G20210A
RPCA	Resistencia a la proteína C activada
SAF	Síndrome antifosfolípido
TEV	Tromboembolismo venoso
TF	Trombofilia
TH	Trombofilia hereditaria
VPP	Valor predictivo positivo

Definición

Desorden del mecanismo hemostático donde se demuestra una predisposición anormal a la trombosis. Puede manifestarse como un evento tromboembólico espontáneo o de una severidad desproporcionada al estímulo, en el territorio venoso y ocasionalmente arterial, con una tendencia variable a la recurrencia. La presencia de este factor predisponente no implica necesariamente la aparición de un evento trombótico. La enfermedad trombótica es multifactorial como resultado de la conjunción de varios factores, genéticos, ambientales y de condiciones adquiridas que determinan la expresión clínica individual.

Clasificación

Hereditarias	Adquiridas
Deficiencia de antitrombina	Síndrome antifosfolípido
Deficiencia de proteína C	
Deficiencia de proteína S	
Factor V Leiden (FVL)	
Protrombina G20210A (PT20210)	
Hiperhomocisteinemia (HHcy) / homocistinuria	Hiperhomocisteinemia (HHcy)

Deben tenerse siempre presentes enfermedades sistémicas que pueden asociarse o predisponer a eventos trombóticos: neoplasias hematológicas y no hematológicas, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), síndrome nefrótico, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades autoinmunes, etc. Algunos tratamientos específicos también predisponen a la trombosis: l-asparaginasa, talidomida, hormonoterapia, etc. Según el riesgo trombótico asociado, se clasifican en:

Trombofilias de alto riesgo	Trombofilias de bajo riesgo
Síndrome antifosfolípido	FVL heterocigota
Deficiencia de antitrombina	PT20210 heterocigota
Deficiencia de proteína C	HHcy
Deficiencia de proteína S	
FVL homocigota	
PT20210 homocigota	
Dobles heterocigotas (FVL / PT20210) y otras trombofilias combinadas	

Existen ciertas alteraciones, como el polimorfismo del promotor del gen del PAI (inhibidor del activador del plasminógeno), la prueba de respuesta fibrinolítica a la isquemia, la variante termolábil de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR-C677T), el aumento de los factores VII, VIII, IX, XI, polimorfismos de factor XIII, polimorfismos de glicoproteínas de la membrana plaquetaria y la lipoproteína (a), que si bien han mostrado en estudios individuales alguna relación con patología trombótica, no hay suficiente evidencia que justifique incluirlas en el algoritmo de estudio de pacientes con sospecha de trombofilia [**Grado 2A**]. Recientemente se han identificado múltiples SNPs (*single nucleotid polymorphisms*): mientras la relevancia trombótica de muchos de estos genes-candidato está aún por demostrarse, se han identificado al menos 17 de estas variantes genéticas que se asocian con TEV y que podrían explicar eventos con clínica de trombofilia y laboratorio convencional negativo, y la mayor prevalencia de eventos en miembros “sanos” de familias con trombofilia. Sin embargo, su uso clínico parece aún lejano.

A quién estudiar

A. Sujetos sintomáticos:

1. Primer episodio de tromboembolismo venoso (TEV) espontáneo en individuo menor de 50 años.
2. Primer episodio de TEV asociado a factores de riesgo transitorio de magnitud desproporcionada al factor desencadenante en menor de 50 años [**Grado 1**].

3. TEV asociado a terapia hormonal o a embarazo y/o puerperio **[Grado 1]**.
4. TEV recurrente espontáneo o provocado por factores de riesgo transitorios bajo tromboprolifaxis adecuada **[Grado 2A]**.
5. TEV a cualquier edad con fuerte historia de TEV en familiares de primer grado (2 o más afectados antes de los 50 años sin causa) **[Grado 2A]**.
6. Pacientes menores de 50 años con trombosis venosa superficial recurrente sin causa desencadenante **[Grado 2B]**.
7. Trombosis espontánea en vena central y/o ramas de la retina en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular ni locales, en menores de 45 años **[Grado 2A]**.
8. Trombosis venosa esplácnica (síndrome de Budd Chiari, trombosis portal y mesentérica) en ausencia de factores locales precipitantes **[Grado 2A]**.
9. Trombosis de senos venosos cerebrales sin factores loco-regionales (infecciosos, traumáticos, tumorales) **[Grado 2A]**.
10. Pacientes con trombosis venosa espontánea de miembros superiores y/o cuello, menores de 50 años, no asociada a uso de catéter o a mecanismo compresivo **[Grado 2A]**.
11. Pacientes con 2 o más abortos consecutivos tempranos (antes de las 10 semanas) de embarazo embriionado, sin causas genéticas **[Grado 2B]**.
12. Pacientes con un aborto de más de 10 semanas de feto sin malformaciones y sin causa gineco-obstétrica que lo explique, o insuficiencia vascular placentaria, caracterizada por:
 - I. uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes de la semana 34, debidos a:
 - a) eclampsia o pre-eclampsia severa;
 - b) hallazgos reconocidos de insuficiencia placentaria (anormalidad del test de no estrés o del doppler obstétrico sugerentes de hipoxemia, oligohidramnios, peso menor al percentil 10 para edad gestacional);
 - II. desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (abruptio placentario) **[Grado 1]**.

No hay evidencias hasta la fecha con respecto a la utilidad del estudio de trombofilia en pacientes que presentan fallas de implantación **[Grado 1]**.
13. Pacientes con evento trombótico arterial antes de los 50 años en ausencia de factores de riesgo cardiovascular, especialmente con historia de tromboembolismo venoso **[Grado 2A]**.
14. Antecedente de necrosis cutánea asociada al uso de fármacos antagonistas de la vitamina K **[Grado 2A]**.
15. En pacientes pediátricos:
 - Neonatos con purpura fulminans **[Grado 2A]**
 - Neonatos con trombosis venosas espontáneas extensas **[Grado 2A]**
 - Niños y adolescentes con trombosis espontánea **[Grado 2A]**
 - Niños y adolescentes con trombosis recurrente **[Grado 2A]**
 - Niños y adolescentes con trombosis asociadas a factores de riesgo transitorios
 - NO relacionadas a la presencia de catéter venoso central; en estos casos se sugiere considerar el estudio previa discusión con los padres y el niño acerca del impacto de los resultados en el manejo individual y de la familia. **[Grado 2A]**

B. Sujetos asintomáticos

1. Adultos, familiares en primer grado de un sujeto con trombofilia conocida e historia de TEV (especialmente eventos espontáneos) **[Grado 2A]**.
2. Mujeres asintomáticas que intentan embarazo o requieren terapia hormonal (estrogénica), con familiares en primer grado con trombofilia conocida sintomática **[Grado 2A]**.
3. Pacientes pediátricos asintomáticos con historia familiar de trombosis a edades tempranas: Debe ser considerado el estudio en forma individual. Generalmente aplicable a pacientes adolescentes en situaciones de alto riesgo de trombosis (p. ej.: adolescentes en edad fértil que consideren el uso de tratamiento hormonal) **[Grado 2A]**.

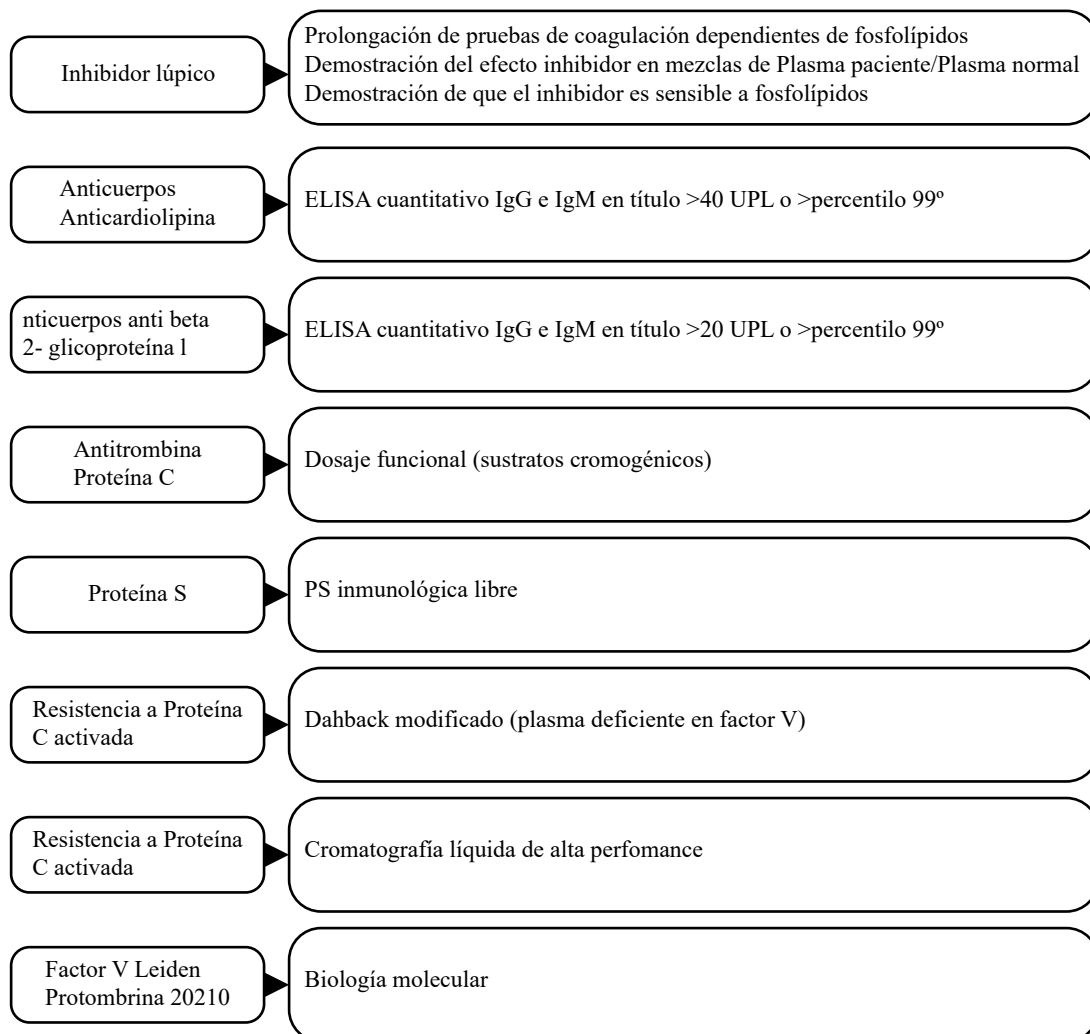
Qué estudiar

Las siguientes recomendaciones tienen nivel de evidencia 2A, salvo indicación en contrario.

A quién estudiar	Qué estudiar
<ul style="list-style-type: none"> • TEV antes de los 50 años: • Espontáneo o desproporcionado a factor desencadenante • Que ocurre bajo trombopprofilaxis adecuada • TEV con fuerte historia familiar • TEV asociado a estrogeneroterapia o embarazo/ puerperio 	IL, ACL, Antiβ2GPI – AT – PC – PS – RPCA / FVL – PT20210 – HHcy
Trombosis venosa superficial recurrente sin causa antes de los 50 años	AT – PC – PS
Trombosis vena central o ramas de la retina sin factores de riesgo vascular en menores de 45 año	IL, ACL, anti-β2GPI – HHcy
Trombosis venosa esplácnica en ausencia de factores locales	AT – PC – PS [2B]; IL, ACL, Antiβ2GPI – RPCA / FVL – PT20210 – Chequeo de HPN y mutación Jak2 V617F
Trombosis senos venosos cerebrales en ausencia de factores loco-regionales	AT – PC – PS [2B], IL, ACL, Antiβ2GPI – RPCA / FVL – PT20210 – HHcy [2A], Chequeo de HPN y mutación Jak2 V617F
TVP de miembro superior y/o cuello antes de los 50, no asociada a catéter o compresión	IL, ACL, Antiβ2GPI – RPCA / FVL – PT20210 – HHcy
2 o más abortos antes de las 10 semanas de embarazo (embrionarias), en ausencia de causa genética	IL, ACL, Antiβ2GPI [2A]
Un aborto de más de 10 semanas de feto sin malformaciones y sin causa gineco-obstétrica que lo explique, o insuficiencia vascular placentaria, caracterizada por: 1) uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes de la semana 34, debidos a: a) eclampsia o pre-eclampsia severa; b) hallazgos reconocidos de insuficiencia placentaria (anormalidad del test de no estrés o del doppler fetal sugerentes de hipoxemia, oligohidramnios, peso menor al percentil 10 para edad gestacional); 2) desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (abruptio placentario). No hay evidencias hasta la fecha con respecto a la utilidad del estudio de trombofilia en pacientes que presentan fallas de implantación	IL, ACL, Antiβ2GPI [2A] TH, controvertida, con escasa evidencia en abortos tardíos, muerte intraútero y alteraciones vasculares de la placenta. Debe evaluarse cada caso en particular. Se esperan resultados del estudio ALIFE2.
Pacientes con trombosis arterial antes de los 50 años, en ausencia de factores de riesgo cardiovascular	IL, ACL, Antiβ2GPI [2A] – HHcy [2B]
Necrosis cutánea asociada al uso de antagonistas de la vitamina K	PC – PS – RPCA / FVL
Neonatos con púrpura fulminans	PC – PS – RPCA / FVL
Neonatos con trombosis espontánea	PC – PS – AT
Niños y adolescentes con trombosis espontánea Niños y adolescentes con trombosis recurrente Niños y adolescentes con trombosis secundaria NO relacionada a la presencia de catéter venoso central (individualizado)	IL, ACL, Antiβ2GPI – AT – PC – PS – RPCA / FVL – PT20210 De ser negativos los estudios anteriores: HHcy – lipoproteína (a)
Asintomáticos con historia familiar positiva (individualizado)	IL, ACL, Antiβ2GPI – AT – PC – PS – RPCA / FVL – PT20210
Trombosis arteriales en pediatría	No hay evidencia suficiente para realizar recomendaciones en este grupo

Cuándo estudiar

Los NO	Los SÍ
No en agudo (con excepción de la púrpura fulminans neonatal, que debería estudiarse al diagnóstico), No durante la anticoagulación con dicumarínicos o heparina (excepto las determinaciones por biología molecular) o DOACs, No hasta, al menos, 2 días de suspendida la heparina o 15 días de suspendido el dicumarínico. DOACS 2-5 días según edad y función renal. Deberá balancearse, en cada paciente, el beneficio de un resultado positivo versus el riesgo de suspender el tratamiento, No antes de 90 días post parto, No antes de 30 días desde la suspensión de la terapia hormonal	Estudiar al menos 3 meses después del evento trombótico, Todo resultado anormal deberá confirmarse en una nueva muestra (excepto estudios de biología molecular). En el caso de AAF, deberán transcurrir al menos 12 semanas. En población pediátrica, los resultados deberán ser confirmados con el niño en buen estado. Para la interpretación de los estudios de trombofilia en pediatría deberá tenerse en cuenta el concepto de desarrollo de la hemostasia, especialmente en menores de 6 meses. La anormalidad de los resultados deberá tener en cuenta los valores medios para cada edad, En caso de un resultado positivo de trombofilia hereditaria en población pediátrica, se debe considerar estudiar a los padres antes de afirmar el diagnóstico

Cómo estudiar:

Con respecto a la proteína S, aunque la medición de la fracción libre por método inmunológico es el método de elección en la mayoría de los laboratorios, debido a la reproducibilidad de los resultados, debe tenerse presente que no detectará la deficiencia de tipo II (descenso de la actividad con niveles antigénicos normales) (alrededor del 5% de las deficiencias de proteína S).

En caso de encontrar una deficiencia de AT, PC y PS, debe ser repetida para confirmar. No se debería sostener un diagnóstico basado en una determinación aislada.

Para qué estudiar

La identificación de trombofilia *permite*:

1. Identificar sujetos con más riesgo de padecer un primer evento trombótico:

- a) En especial, de evento venoso.
- b) En especial, de evento espontáneo en sitio inusual o asociado al uso de hormonas, embarazo o puerperio.
- c) En especial, en sujetos familiares de un probando que haya tenido TEV

2. Identificar a algunos sujetos con mayor riesgo de recurrencia luego de suspendido el tratamiento anticoagulante inicial.

El mayor VPP se da en familias que muestran cosegregación entre recurrencia y portación. También en caso de trombosis espontánea en portadores de AAF y en deficitarios de AT, en especial cuando los niveles residuales son muy bajos. Estos sujetos califican para anticoagulación indefinida. Se ha publicado un mayor riesgo de recurrencia durante los 2 primeros años de un evento espontáneo en sujetos deficitarios de otros inhibidores naturales (proteína C y S) o FVL y PT20210 homocigota.

En cambio, no sería de utilidad en caso de trombosis asociadas a un factor de riesgo transitorio.

Luego de un primer evento espontáneo, el impacto sobre la recurrencia de un resultado de trombofilia positivo podría ser mayor en sujetos que no muestren trombosis residual por ecografía y que no presenten niveles aumentados de FVIIIc o de dímero D al mes de suspender el tratamiento anticoagulante.

3. Identificar sujetos que ameriten el uso de profilaxis del TEV que, de otro modo, no hubieran calificado para recibirla:

- a) Portadoras durante el puerperio (todas las trombofilias)
- b) Portadoras durante TODO el embarazo (TF de alto riesgo y TF de bajo riesgo cuando se combinan con otros factores de riesgo)
- c) Portadoras que serán sometidas a técnicas de reproducción asistida que impliquen estimulación hormonal
- d) Cirugía en <40 años, o sometidos a anestesia general de menos de media hora o procedimientos menores. Probablemente sólo válido en familias con historia de trombosis y un defecto conocido y sólo para AT, PC, PS y factor V Leiden homocigota.
- e) Individuos portadores que realizan viajes asociados con inmovilidad prolongada.
- f) Profilaxis primaria indefinida en portadores: esta conducta no es costo/eficaz, excepto, tal vez, en familias que muestren cosegregación del fenotipo con la aparición de eventos clínicos graves o fatales.

4. Favorecer conductas que eviten riesgo de trombosis

Evitar uso de anticoncepción hormonal o terapia de remplazo hormonal. No habría riesgo con la denominada “píldora del día después”

La identificación de trombofilia **no permite**:

1. Predecir cuándo se producirá el primer evento en un portador asintomático.

Aun durante períodos de alto riesgo (inmovilidad, trauma, embarazo) el VPP de un estudio anormal para FVL, PT20210 o FVIII es bajo. Más del 50% de los eventos será espontáneo y por lo tanto inevitable para cualquier medida de prevención.

2. Identificar con certeza sujetos con riesgo de recurrencia luego de un primer evento espontáneo o secundario

3. Identificar sujetos con diferente riesgo de mortalidad.

La identificación de trombofilia **no amerita**:

1. Modificar el tratamiento anticoagulante inicial:

- a) Aun en déficit de AT. Sin embargo, conocer el status deficitario podría ser de ayuda para indicar concentrado de AT en lugar de heparina en ciertas condiciones (peri cirugía o parto), o para considerar la

- eventual medición de actividad anti factor Xa en pacientes que reciben heparinas de bajo peso molecular.
- b) En déficit de PC o PS, en la medida que comiencen con heparina o heparina + dicumarínicos.
 - c) En SAF. El RIN terapéutico es el habitual de 2 a 3. Sin embargo, existen casos infrecuentes donde el AAF interfiere con la determinación del tiempo de protrombina. Estos casos deberán ser controlados con una tromboplastina insensible al AAF o por determinación de FII o FX por sustrato cromogénico.

2. Modificar la profilaxis habitual para TEV en aquel paciente que, de todos modos, la hubiera merecido.

La intensidad de la profilaxis, así como la duración, son similares al paciente sin trombofilia. En pediatría, la identificación de trombofilia *implica*:

1. Manejo del TEV en agudo y excepciones igual que en el adulto
2. Duración de anticoagulación: las guías de anticoagulación pediátricas son extrapoladas de estudios en adultos. Se desconoce la duración óptima de la terapia anticoagulante, así como la influencia de la trombofilia en la duración de la misma.
3. El estudio de trombofilia identifica ciertos pacientes con alto riesgo de recurrencia que podrían beneficiarse de una anticoagulación prolongada. Las Guías del ACCP 2012 sugieren que el manejo de la anticoagulación (duración e intensidad) debe ser independiente de la presencia de trombofilia.
4. La identificación de una trombofilia podría llevar a indicar profilaxis en pacientes asintomáticos con antecedentes familiares de trombosis a edad temprana y trombofilia de alto riesgo.

Bibliografía

- Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141(2) (Suppl).
- Baglin T, Gray E, Greaves M et al. Clinical Guidelines for heritable thrombophilia. Br J Haematol. 2010; 149: 209-220.
- Calhoun M, Ross C, Pounder E et al. High prevalence of thrombophilic traits in children with family history of thromboembolism. J Pediatr. 2010; 157: 485-9.
- Favalaro E, McDonald D, Lippi G. Laboratory investigation of thrombophilia: the good the bad and the ugly. Semin Thromb Hemost. 2009; 35: 695-710.
- Holzhauer S, Goldenberg N, Junker R et al. Inherited thrombophilia in children with venous thromboembolism and familial risk of thromboembolism: An observational study. Blood. 2012; 120(7): 1510-1515.
- Jean M, Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. N Engl J Med. 2017; 377:1177-87.
- Manco-Johnson M, Grabowski E, Hellgreen M et al. Laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients. On behalf of the Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of Scientific and Standardization Committee of International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Thromb Haemost. 2002; 88(1): 155-6.
- Margetic S. Diagnostic algorithm for thrombophilia screening. Clin Chem Lab Med. 2010; 48(suppl 1): s27-s39.
- Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? Br J Haematol. 2008; 143: 321-335.
- Middeldorp S. Evidence-based approach to thrombophilia testing. J Thromb Thrombolysis. 2011; 31: 275-281.
- Middeldorp, S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. American Society of Hematology. Educational Program, Hematology. 2016; 1-9.
- Nicolaidis A, Breddin H, Carpenter P et al. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol. 2005; 24(1): 1-26.
- Pernod G, Biron Andreani C, Morange P et al. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: A French Consensus Guideline. Journal Des Maladies Vasculaires. 2009; 34: 156-203.
- Raffini L. Thrombophilia in children: who to test, how, when and why? Hematology. 2008; 228-235.
- Stegnar M. Thrombophilia screening-At the right time, for the right patient, with a good reason. Clin Chem Lab Med. 2010; 48(suppl 1): s105-s113.

- Stevens SM, Woller SC, Bauer K et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41:154-164.
- Tormene D, Gavasso S, Rossetto V et al. Thrombosis and Thrombophilia in Children: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost*. 2006; 32: 724-8.
- Trégouët DA, Morange PM. What is currently known about the genetics of venous thromboembolism at the dawn of next generation sequencing technologies. *Br J Haematol*. 2018; 180:335-345.

Trombofilia y embarazo



Coordinadores:

Fassi, Daniel
danielfassi@yahoo.com.ar

Gallo, María del Carmen
emecegallo@yahoo.com.ar

Autores:

Ceresetto, José
Fedele, José Luis
Maneyro, Alberto
Molnar, Soledad

Declaración de conflictos de interés:

José Luis Fedele declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi por concepto de actividades educativas en las que ha participado y por consultoría / asesoría. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Consideraciones generales.....	257
Complicaciones gestacionales	257
Trombofilias congénitas.....	257
Criterios diagnósticos de SAF (ISTH).....	257
Clínicos	257
Bioquímicos	257
Prevalencia TEV en embarazo.....	258
Recomendaciones de estudio en complicaciones gestacionales asociadas a trombofilia	258
Recomendaciones de manejo terapéutico según categorías de riesgo de TEV en trombofilia hereditaria y adquirida.....	259
Recomendaciones de manejo terapéutico en mujeres con complicaciones gestacionales asociadas a trombofilia hereditaria y adquirida	259
Recomendaciones de dosis de antitrombóticos.....	259
Bibliografía	260

Abreviaturas:

SAF	Síndrome antifosfolípido
AB:	Aborto
FVL	Factor V Leiden
PC	Proteína C
PS	Proteína S
AT	Antitrombina
FVIII	Factor VIII
FvW	Factor von Willebrand
TEV	Tromboembolismo venoso
TH	Trombofilia hereditaria
LAC	Anticoagulante lúpico
Ac-ACL	Anticuerpos anticardiolipina
Ac-Anti B2GP1	Anticuerpos anti β 2 glicoproteína 1
ISTH	<i>International Society of Thrombosis & Haemostasis</i>
HNF	Heparina no fraccionada
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
RCIU	Retardo del crecimiento intrauterino
PAI-1	inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1
MTHFR	metilen-tetrahidrofolato reductasa
SC	subcutánea

Consideraciones generales

Trombofilia el embarazo: la trombofilia NO es una enfermedad per se, es un desorden de la hemostasia que implica una predisposición a la formación de trombos, tanto en el territorio venoso como arterial y que puede generar también patología obstétrica.

Clasificación de trombofilias:

1° Hereditarias

- Factor V Leiden
- Mutación de la protrombina 20210
- Déficit de proteína S
- Déficit de proteína C
- Déficit de antitrombina

Nota: FVL y PT20210 pueden realizarse durante el embarazo. No se recomienda el dosaje de los inhibidores naturales durante el embarazo o puerperio, ya que los niveles de éstos pueden modificarse (principalmente PS)

Nota: NO está indicado el estudio del polimorfismo del PAI (frecuencia en la población: 50% para el 4G/5G y 25% para el 4G/4G) ni el de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) variante termolábil (frecuencia en la población: 40% para el heterocigota y 10% para el homocigota), ya que ninguno de los dos ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para trombosis venosa

2° Adquiridas

- SAF (con la presencia de anticoagulante lúpico (AL) anticuerpos anticardiolipinas IgG e IgM (Ac-ACL) y anticuerpos anti beta2 glicoproteína-1 IgG e IgM (Ac-Anti-β2GPI) de acuerdo a criterios de ISTH
-

Nota: no se recomienda estudiar la hiperhomocistinemia ni la respuesta fibrinolítica inadecuada en embarazo, ya que la bibliografía actual no las incluye entre las pruebas asociadas a patología obstétrica.

Criterios diagnósticos de SAFL (ISTH):

Clínicos:

- a. Una o más muertes de fetos morfológicamente normales a partir de la semana 10 inclusive.
- b. Uno o más prematuros de menos de 34 semanas, asociados a pre-eclampsia /eclampsia severa o insuficiencia placentaria documentada
- c. Tres o más pérdidas de embarazos de menos de 10 semanas, habiéndose descartado causas anatómicas maternas, hormonales maternas y genéticas maternas o paternas.
- d. Cualquiera de los siguientes signos de insuficiencia placentaria: sufrimiento fetal hipóxico diagnosticado por medio del Non/Stress test; anomalías en el estudio Doppler sugestivas de hipoxia fetal (notch o alteraciones de la presión en la arteria umbilical); oligo amnios; RCIU (percentil menor a 10% a cualquier edad de gestación).

Bioquímicos:

- a. Ac-aCL positivos por ELISA, en títulos medios o altos, de isotipo IgG o IgM, en 2 o más oportunidades, separadas por 12 semanas como mínimo y 5 años como máximo, una de otra.
- b. Anti-β2GPI reiteradamente positivos por ELISA, en títulos medios o altos, de isotipo IgG o IgM, en 2 o más oportunidades, separadas por 12 semanas como mínimo y 5 años como máximo una de otra.
- c. AL diagnosticado de acuerdo con las Guías de la ISTH en 2 oportunidades, separadas como mínimo de 12 semanas y 5 años como máximo una de la otra.

Nota1: el síndrome antifosfolipídico es la trombofilia por excelencia asociada a complicaciones gestacionales. Es importante evaluar el perfil completo de los anticuerpos antifosfolipídicos (aPL) porque se ha

comprobado que el perfil de triple positividad (LA-aCL-a β 2GPI) es de mayor relevancia clínica (tanto en recurrencia de eventos como en eventos clínicos primarios) comparado con los perfiles de doble o simple positividad. Estudios recientes demuestran que la posibilidad de negativización de los aPL es mucho mayor en pacientes con simple positividad (sólo AL, aCL o a β 2GPI).

Nota 2: el estudio de AL debería realizarse preferentemente por fuera del periodo de embarazo por la posibilidad de falsos negativos durante gestación. Las determinaciones inmunológicas (aCL, a β 2GPI) pueden evaluarse en cualquier momento, dentro o fuera del embarazo. Los estudios de aPL deben SIEMPRE confirmarse en el tiempo (más allá de 12 semanas) porque existen aPL transitorios que no tienen relevancia clínica.

Complicaciones clínicas en la paciente gestante:

• **Pérdida de embarazo**

- temprana (antes de la semana 10)
- tardía (>10 semanas)

La definición de aborto recurrente varía de acuerdo con las diferentes sociedades: Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMeR) tres pérdidas de embarazo intrauterino clínicos: saco gestacional con o sin embrión visibles, con ecografía 5-6 semanas. La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASMR) y Sociedad Europea de Reproducción Humana (ESHRE) lo definen como dos o más abortos. No se incluyen en la definición embarazo molar, ectópico o anembrionado.

El 15% de las mujeres presentan abortos esporádicos y el 5% abortos recurrentes, definido como 2 o más abortos. A la hora de evaluar pacientes con abortos recurrentes es importante considerar que hay distintos factores involucrados (genéticos, endócrinos, inmunológicos, anatómicos, infecciosos). Los abortos tempranos corresponden a cromosomopatías en un 70-80% de los casos. Un alto porcentaje (> 50%) son de causa desconocida.

- **Enfermedad isquémica placentaria:** complicaciones debidas a insuficiencia placentaria: retraso del crecimiento intrauterino < percentilo 3, preeclampsia/eclampsia severa temprana < semana 34, desprendimiento de placenta normo inserta.
- **Trombosis arterial o venosa materna**

El embarazo per se es una situación trombofílica: los cambios fisiológicos que se producen durante el embarazo llevan a un estado de hipercoagulabilidad, debido al aumento de factores de coagulación como fibrinógeno, FVIII, FvW y el descenso de los inhibidores (en particular la fracción libre de PS). Todo esto sumado a los cambios mecánicos en relación con el flujo venoso contribuyen también a la predisposición a TEV en el embarazo.

Recomendaciones de estudio de trombofilia en complicaciones gestacionales

1. Recomendamos NO solicitar mutación del PAI-1, mutación MTHFR, homocistinemia, factores de la coagulación o alteración del mecanismo fibrinolítico en mujeres con pérdidas gestacionales recurrentes tempranas o tardías (2A)
- 2- En pacientes con abortos recurrentes tempranos o complicaciones vasculares de la placenta se recomienda solo el estudio del SAFL.
- 3- No se recomienda el estudio de trombofilias hereditarias (TH) en abortos tempranos recurrentes.
- 4- En pacientes con abortos tardíos (muerte fetal intraútero) o complicaciones vasculares de la placenta el rol de la trombofilia hereditaria es controvertido y con bajo nivel de evidencia. En este caso sólo debe estudiarse el SAFL. Evaluar cada caso en forma individual (pendientes resultados del estudio ALIFE2).
- 5- La búsqueda de trombofilia hereditaria no debe ser rutinaria en mujeres que se someterán a tratamiento de fertilización asistida. El mayor riesgo trombótico lo presentan aquellas pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica severo. En este grupo de mujeres no hay mayor prevalencia de trombofilia

hereditaria. La asociación entre SAF y fallo a la implantación es controvertida. Evaluar cada caso en forma individual.

Recomendaciones de manejo terapéutico en mujeres con complicaciones gestacionales asociadas a trombofilia

- 1- SAF obstétrico: HBPM o HNF dosis profiláctica (hasta 4000 U antiXa de HBPM o 5000 U de HNF cada 12 hs.) desde test positivo de embarazo + AAS 75 -100 mg/día durante todo el embarazo y puerperio (6 semanas post parto) (IB). Se ha sugerido utilizar dosis de HBPM intermedias o terapéuticas en pacientes de alto riesgo (enfermedad reumática concomitante, antecedentes de tromboembolismo venoso previo).
- 2- Laboratorio positivo para SAF y SIN criterios clínicos del mismo: AAS 75-100 mg/día durante todo el embarazo.
- 3- Mujeres con SAF refractario a heparina y AAS: el manejo es controvertido. Las opciones de 2ª línea son: hidroxiclороquina y/o corticoides (metilprednisona a dosis bajas). La hidroxiclороquina puede ser la mejor opción, especialmente en pacientes con criterios de LES. Hay reportes con el uso de IgIV y plasmaféresis, y estudios con rituximab, belimumab, estatinas como pravastatina y certolizumab (anti FNT alfa). Se recomienda manejar este grupo de pacientes en conjunto con Reumatología y en forma individualizada.
- 4- Mujeres con un aborto temprano y presencia de FVL o PT20210: la recomendación del panel es no indicar tratamiento, dado la escasa evidencia en la literatura (2A). Sólo se debe considerar el uso de profilaxis de ETV según los marcadores de riesgo.
Mujeres con muerte fetal o complicaciones vasculares de la placenta y presencia de TH se evaluarán de manera individual. No hay evidencias suficientes para asociar a AAS.
- 5- Mujeres con abortos tempranos recurrentes sin evidencia de TH: no se debe administrar tratamiento antitrombótico con HBPM.

Recomendaciones de manejo terapéutico en mujeres con antecedentes de TEV y/o trombofilia

Trombofilia y embarazo. Prevalencia TEV en embarazo

Factor trombofílico	% Embarazo	% Población general
FVL heterocigota	2,1 (0,7-4,9)	0,5 (0,1-1,3)
PT20210 heterocigota	2,3 (0,8-5,3)	0,4 (0,1-1,1)
Déficits de AT-PC-PS	4,1 (1,7-8,3)	1,5 (0,7-2,8)

- 1- Tromboembolismo venoso previo no provocado o provocado por factor de riesgo hormonal: HBPM/ HNF dosis profiláctica embarazo y puerperio
- 2- Tromboembolismo venoso previo en paciente bajo anticoagulación oral que se embaraza (trombosis + SAF): HBPM dosis terapéuticas
- 3- Paciente con hallazgo de TH (ejemplo tamizaje solicitado por otro profesional)
TH alto riesgo: FVL o PT 20210 homocigota, FVL heterocigota + PT 20210 heterocigota, deficiencia AT: HBPM dosis profilácticas desde test positivo de embarazo, durante todo el embarazo y puerperio.
TH bajo riesgo: FVL heterocigota, PT 20210 heterocigota, deficiencia PC o PS. Evaluar individualmente factores de riesgo para trombosis (historia familiar de tromboembolismo venosa, edad > 35 años, obesidad, reposo durante el embarazo). De acuerdo con esos criterios considerar el uso de HBPM dosis profiláctica para PREVENCIÓN de tromboembolismo venoso en el embarazo (a comenzar desde el test positivo de embarazo, 28 semanas o sólo puerperio, acorde a los factores de riesgo según las guías de RCOG).

Recomendaciones de dosis de heparinas:

- Dosis de profilaxis HNF: 5000 UI cada 12 hs. SC o heparina cálcica 7500 UI cada 12 hs. (menor inóculo con menos efectos adversos locales) HBPM: 40 mg/día (enoxaparina) Se recomienda HBPM para la prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso en el embarazo sobre HNF (Grado 1B). ACCP 2012

- Dosis intermedia de HBPM: enoxaparina 40 mg cada 12 hs. o 1 mg/kg/día dosis total.
 - Dosis terapéutica de HBPM: enoxaparina 1 mg/kg c/ 12 hs., o enoxaparina 1.5 mg/kg c/24 hs.
- La dosis intermedia o terapéutica sólo se recomienda en el tratamiento de ETV o en algunos casos individualizados por ejemplo SAFL refractario.

Recordar la posibilidad de osteoporosis y fracturas con uso prolongado, especialmente con HNF. No se recomienda monitoreo con antiXa durante el embarazo en las pacientes con dosis profilácticas excepto en situaciones especiales (sangrado, cambios de la función renal, sobre peso, evidencia de RCIU). La profilaxis se inicia desde test positivo de embarazo hasta al menos la semana 36. Se sugiere mantener HBPM hasta el momento del parto en SAFL. El uso de HBPM NO es indicación de cesárea. El manejo peri-parto deberá consensuarse con el equipo tratante (Obstetricia, Anestesia).

Bibliografía

- McNamee K, D Feroza, Farquharson R. Recurrent miscarriage and thrombophilia: an update. *Curr Opin ObstetGynecol.* 2012;24: 229-234.
- Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G et al. Comparative evidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood.* 2014; 123 (3): 404-413.
- Greer IA, Brenner B, Gris J-C. Antithrombotic treatment for pregnancy complications: which path for the journey to precision medicine? *Br J Haematol.* 2014 doi:10.1111/bjh.12813.
- Arnout J. Antiphospholipid Syndrome: Diagnostic Aspects of Lupus Anticoagulants Thrombosis and Haemostasis. 2001;86: 83-91.
- Ware Branch D, Gibson M, Silver R. Recurrent Miscarriage. *N Engl J Med.* 363;18 Oct 28, 2010.
- G de Jong P, Goddijn M, Middeldorp S. Testing for Inherited Thrombophilia in Recurrent Miscarriage. *Semin Repro Med.* 2011;29:450-547.
- Keeling D, Mackie I, Moore G, Greer I, Greaves M and British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Hematol.* 2012, 157, 47-48.
- Mantha S, Bauer K, Zwicker I. Low molecular heparin to achieve live birth following unexplained pregnancy loss: a systematic review. *JTH.* 8: 263-268.
- Gallo M, Sánchez Luceros A, Altuna D, Ceresetto J, Fassi D, Ferro H, Fondevila C, Giumelli C, Maneyro A y Viñuales. S. Guías de diagnóstico y tratamiento 2013 de la SAH: Trombofilias.
- Battinelli E, Marshall A, Connors J. The role of Thrombophilia in pregnancy. Review article. *Thrombosis.* ID516420, 2013.
- ACOG Practice Bulletin. Inherited Thrombophilia in Pregnancy. No 197. *Obstetrics & Gynecology* 2018;132: e18-e34.
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S. y col. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy and Pregnancy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians (ACCP) *Chest.* 2012; 141 (2 Suppl): e691S-e736S.
- Bates S, Rajasekhar A, Middeldorp S. et als. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Advances.* 2018; 2:3318-3359.
- <http://www.grupocaht.com/pdf/TROMBOFILIA-HEREDITARIA-Elegir.pdf>
- http://www.grupocaht.com/pdf/CONTROVERSIAS_Y_CERTEZAS_SOBRE_ANTICUERPOS_ANTI-FOSFOLÍPIDOS_EN_EL_SÍNDROME_ANTIFOSFOLÍPIDO_OBSTÉTRICO_-Elegir.pdf
- Skeith L, Carrier M, Kaaja R et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood.* 2016; 127(13):1650-1655.

Manejo de antiplaquetarios en la práctica diaria: sangrados digestivo y cerebral, procedimientos y cirugías



Coordinadores:

Fassi, Daniel
danielfassi@yahoo.com.ar

Pastoriza, Sebastián
sebapastoriza@hotmail.com

Autores:

Fondevila, Carlos
Molnar, Soledad
Pujol, Marcelo

Nota: Los actuales coordinadores de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2019.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Índice

Introducción	263
Mecanismo de acción, vida media y tiempo de suspensión de los antiplaquetarios.....	263
Indicaciones actuales de los antiplaquetarios	264
Lugar del laboratorio.....	264
Medidas generales de prevención y de manejo del sangrado:	265
Procedimientos electivos	267
Procedimientos de urgencia	268
Conducta ante procedimientos y situaciones especiales: sangrado cerebral, sangrado digestivo, oftalmología, odontología, endoscopías, anestesia regional, coagulopatías hereditarias	268
Bibliografía	275

Introducción

Las drogas antiagregantes plaquetarias son utilizadas para el tratamiento y prevención primaria y secundaria de enfermedades isquémicas del árbol vascular arterial dentro de las cuales se incluyen: enfermedad arterial coronaria (EAC), accidente cerebrovascular (ACV) y enfermedad arterial periférica (EAP).

Dependiendo del tipo y severidad de la enfermedad arterial, el estándar de cuidado para episodios trombóticos abarca, tanto conductas farmacológicas como revascularización por intervención coronaria percutánea (ICP), o conducta quirúrgica de implantación de bypass vascular. En todos los casos diferentes regímenes de drogas antiplaquetarias son usados para prevenir la reoclusión.

Esta revisión se referirá al manejo de la antiagregación previo y posterior a diferentes procedimientos invasivos y cirugías como también sangrados digestivo y cerebral.

Mecanismo de acción, vida media y tiempo de suspensión de los antiplaquetarios

Ver Tabla 1

Tabla 1. Mecanismo de acción, vida media y tiempo de suspensión sugerido para los diferentes antiagregantes plaquetarios

Mecanismo de acción	Droga	Vía administración	Vida media	Pico de acción antiplaquetaria	Duración del efecto antiplaquetario	Tiempo de interrupción recomendado ante un procedimiento invasivo
Inhibición de la síntesis TXA2	AAS	Oral	15-20 min	30 minutos	7 días	3 días*
	AINEs	Oral		Variable	1-7 días	2 vidas medias
Bloqueo receptor P2Y12	Ticlopidina	Oral		3-7 días	10 días	7 días
	Clopidogrel	Oral	8 hs	2-4 horas (c/ dosis carga)	7 días	5 días
	Prasugrel	Oral	7 hs	1-2 horas	10 días	5-7 días
	Ticagrelor	Oral	6-12 hs	2-3 hs	5 días	3-5 días
Bloqueo reversible receptor IIb/IIIa	Abciximab	EV	12 hs	<10 minutos	24-48 hs	12 horas
	Tirofiban	EV	2 hs	10-30 minutos	8-12 hs	4-6 horas
	Epifitabide	EV	2 hs	<10 minutos	8-12 hs	6-8 horas
Incremento AMPc	Dipiridamol	Oral	10 hs	2-3 horas	24 hs	24 hs
Activación reversible de adenilciclase						
Inhibición reversible de fosfodiesterasa	Cilostazol	Oral	10 hs	2-4 horas	12-48 hs	48 hs

*Se recomiendan 3 días en pacientes que reciban 81-100 mg AAS y bajo riesgo hemorrágico del procedimiento. El efecto de AAS durará hasta que se produzca el normal recambio de la población plaquetaria, proceso que dura unos 10 días (diariamente se recambia aproximadamente el 10-12% de la población plaquetaria)

Indicaciones actuales de los antiplaquetarios

Ver Tabla 2

Tabla 2. Principales indicaciones del tratamiento antiagregante plaquetario

	Tratamiento de mantenimiento	Duración ¹
Profilaxis primaria		
Enfermedad coronaria	AAS 100 mg	
Diabetes tipo 2	AAS 100 mg	
Mieloproliferativos crónicos Phi neg (P. Vera, T. esencial)	AAS 100 mg	
Obstrucción carotídea asintomática	AAS 100 mg Clopidogrel 75 mg en intolerantes	
Profilaxis secundaria		
SCA con o sin elevación del ST	AAS 100mg + Clopidogrel 75 AAS 100 mg	Primeros 12 meses
Enfermedad coronaria crónica estable	AAS 100 mg	
ICP <i>Stent</i> convencional	AAS 100 + Clopi 75 o Tica 90 mg c/12hs AAS 100	30-90 días
<i>Stent</i> farmacoadactivo	AAS 100 + Clopi 75 o Tica 90 mg c/12hs AAS 100	1ra. gen al menos 12 m 2da. gen. al menos 6 m
ACV o AIT No cardioembólico o cardioembólico con contraindicación para anticoagulación	AAS 100-300 mg o AAS 50-75 mg/día + Dip 200 mg c/12 hs o clopidogrel 75 mg	
Arteriopatía periférica	AAS 100 mg o Clopidogrel 75 mg	
Estenosis carotídea (+/- endarterectomía)	Cilostazol 100 mg c/12 hs (en sintomáticos a pesar de lo anterior) Aspirina 100 mg	
Prótesis valvular cardíaca: Biológica sin factores de riesgo	AAS 100-300 mg	
Mecánica con factores de riesgo	AAS 100 mg o Dipyridamol 100 mg c/8hs	(como coadyuvante de dicumarínicos)
Fibrilación auricular y contraindicación para anticoagular	Aspirina 75-325 mg o AAS 75-100 + clopidogrel 75	Mientras presente la contraindicación
Tromboembolismo venoso no provocado no bajo anticoagulación indefinida	Aspirina 100	2 a 4 años

¹ indefinida excepto cuando se indique algo diferente**Lugar del laboratorio: pruebas de función plaquetaria**

Así como en pacientes portadores de stent coronario no está recomendado el uso de pruebas que midan la respuesta a antiplaquetarios (bedside o agregometría por transmitancia de luz) para monitorear o modificar el tratamiento antiagregante, tampoco se recomienda realizar de rutina ningún test preoperatorio para monitorizar el efecto residual de los antiplaquetarios. La asociación con sangrado operatorio es inconstante por lo cual la sensibilidad de estas pruebas de laboratorio para predecir el riesgo de hemorragia es baja.

Además, la utilidad de cada método está limitada a un solo antiplaquetario.

En el caso de disponerse de alguna de estas pruebas, un resultado normal aseguraría la ausencia de inhibición plaquetaria significativa, lo cual puede tomarse como un reaseguro en procedimientos o situaciones de alto riesgo hemorrágico.

☀ **En principio, consideramos que las pruebas de función plaquetaria tienen poco o ningún lugar dentro de las pruebas de rutina. Podrían considerarse en procedimientos de alto riesgo de sangrado, en casos con tiempo de suspensión insuficiente, para decidir tratamiento hemostático.**

Medidas generales de prevención y de manejo del sangrado previo a procedimientos invasivos

Los antiplaquetarios tienen una vida media corta pero un efecto biológico prolongado, muchas veces irreversible. Carecemos de agentes de reversión específicos. La prevención del sangrado se basa, fundamentalmente, en un tiempo suficiente de suspensión. El tratamiento se basará en medidas generales que incluyen la suspensión del antiplaquetario y de otros anticoagulantes. Los agentes hemostáticos ofrecen beneficios limitados y con evidencia mayoritariamente obtenida “ex vivo”. La transfusión de concentrados plaquetarios conlleva un riesgo biológico y de trombosis que obliga a balancear el riesgo/beneficio en cada ocasión (Tablas 3 y 4).

Tabla 3. Prevención y manejo del sangrado. Medidas generales no farmacológicas

<ul style="list-style-type: none"> - Resucitación (soporte hemodinámico y transporte de O₂) - Identificar y tratar el sitio de sangrado (cirugía, arterio-embolización, endoscopia, métodos mecánicos) - Considerar la suspensión del antiplaquetario y de todo otro agente antitrombótico - Documentar última dosis (cantidad y tiempo) - Vida media del antiplaquetario (irrelevante si se trata de AP de unión irreversible) - Presencia de insuficiencia renal o hepática - Laboratorio (hemograma, TP, APTT, fibrinógeno, plaquetas, función renal) - Pruebas específicas de función plaquetaria (si disponibles y tiempo de suspensión corto)

Tabla 4. Prevención y manejo del sangrado. Medidas específicas para mejorar la hemostasia

<ul style="list-style-type: none"> - Antídotos: no disponibles. El mejor antídoto: esperar a que desaparezca la droga (cada día se recuperan 10-12% de las plaquetas) - DDAVP (desmopresina) podría ser útil en aspirinizados. Datos contradictorios para clopidogrel. Relativamente contraindicada en enfermedad cardiovascular. - Concentrados plaquetarios: abciximab, ticagrelor y clopidogrel requieren dosis altas. Evitar transfundir cuando aún haya antiplaquetario circulando (aspirina 2 hs; clopidogrel 6-8 hs; abciximab y ticagrelor 12 hs). La transfusión de plaquetas sólo deberá considerarse ante sangrado activo y no en forma preventiva.

En situaciones de alto riesgo trombotico, y en especial cuando el sitio de sangrado es identificable y tratable, podrá evitarse la suspensión del antiplaquetario, en tanto se logre la detención del sangrado (por ej., un sangrado digestivo que pudo ser solucionado con procedimientos endoscópicos).

El riesgo de sangrado de un procedimiento depende de factores del paciente, del tipo de procedimiento y del sitio operatorio. (Tabla 5, 6, 7). Los procedimientos menores y las intervenciones/sitios con bajo riesgo de sangrado podrán realizarse sin la suspensión del/los antiplaquetarios.

En las diferentes situaciones el manejo deberá ser multidisciplinario involucrando hematólogos, anestesiólogos, cardiólogos y los diferentes especialistas según el sitio a intervenir.

Tabla 5. Riesgo de sangrado. Factores que dependen del paciente

• Historia de sangrado previo
• Anticoagulación oral. Doble antiagregación
• Sexo femenino
• Edad avanzada
• Bajo peso
• Falla renal o hepática
• Anemia
• AINEs y esteroides

Tabla 6. Procedimientos con bajo riesgo de sangrado

Exodoncia simple
Biopsia o extirpación de cáncer de piel. Biopsia mama, tiroides, vejiga
Biopsia ganglionar, adenectomía
Artroscopía
VEDA, VCC sin biopsia, enteroscopia, stent biliar/pancreático sin esfinterotomía, ecoendoscopia sin punción biopsia
Angiografía, angioplastia, remoción catéter venoso central
Cirugía abdominal (hernioplastia, colecistectomía, hysterectomía)
Cirugía de túnel carpiano
Cirugía de hidrocele
Cirugía ocular (cataratas u otra del segmento anterior)
Cirugía de hombro, pie, mano

Tabla 7. Procedimientos y sitios con alto riesgo hemorrágico

Procedimientos habitualmente sangrantes
Urogenitales (RTUP, prostatectomía abdominal, cistectomía, nefrectomía)
Cirugía vascular, endarterectomía carotídea, cirugía de aorta, CCV mayor con bomba extracorpórea
Cirugía mayor con mucho tejido expuesto, despegamiento extenso o gran superficie cruenta (oncológica, reconstructiva, articular de cadera, rodilla o fémur proximal, quemaduras >15%)
Sitios muy vascularizados (hígado, bazo, riñón), resección hepática, duodeno-pancreatectomía o intestinal c/anastomosis
Campo operatorio grande
Imposibilidad de suturar o comprimir
Sitios donde un mínimo sangrado tendría consecuencias graves
Intracraneal, canal medular, laminectomía
Segmento posterior del ojo o vítreo-retinal
Biopsia renal o hepática
Procedimientos usualmente no sangrantes excepto cuando se realizan en cercanía de antitrombóticos
Implante de marcapasos o cardio-desfibrilador
Polipectomía endoscópica (>1-2 cm, sésil)
Biopsia prostática transrectal
Broncoscopia con o sin biopsia

Manejo de procedimientos electivos.

En prevención primaria y otras situaciones como angor crónico estable, el riesgo trombótico es bajo y permite la suspensión del antiplaquetario el tiempo suficiente como para que se recupere la función plaquetaria. En los casos de prevención secundaria, se deberá considerar el costo/beneficio de continuar o suspender la antiagregación. Para ello, se deberá valorar el riesgo de (re)trombosis *versus* el de sangrado

La situación más problemática se plantea con los portadores de *stents* coronarios. En éstos, la suspensión de los antiplaquetarios puede complicarse con una trombosis del *stent* cuya mortalidad llega al 50%. El riesgo de que se produzca dicha trombosis depende del tipo de *stent* y del tiempo transcurrido desde la implantación (Tabla 8).

En caso de cirugía no cardíaca se sugiere postergar todo procedimiento electivo al menos 2 semanas luego de angioplastia con balón, al menos 4 semanas en caso de BMS y al menos 3 o 6 meses (según el modelo) en caso de DES. En pacientes tratados con doble antiagregación *poststent* coronario que necesiten cirugía, se recomienda mantener AAS y suspender clopidogrel, prasugrel o ticagrelor, y reinstaurarlos tan pronto sea posible en el post quirúrgico.

En caso de IAM o SCA, deberá evaluarse la suspensión de la doble antiagregación, acorde a data del evento y riesgo de recurrencia y sangrado del procedimiento (ver Tabla 2). En pacientes con IAM sin elevación del ST estables por >12 meses la doble antiagregación es efectiva pero da más sangrado.

Tabla 8. Riesgo de trombosis por tipo de *stent*, tiempo desde el implante y factores de riesgo

Bajo riesgo	Riesgo moderado /intermedio	Alto riesgo
BMS > 6 meses DES > 1 año	BMS entre 1 y 6 meses DES entre 6 y 12 meses DES>1 año y factores de riesgo *	BMS <1 mes DES < 6 meses DES<1 año y factores de riesgo *

**del paciente: edad >75 años, presentación como SCA, diabéticos, renales crónicos, múltiples infartos previos, enfermedad coronaria extensa, Fracción de eyección<40%*

**del *stent*: lesiones múltiples, ostiales o en bifurcación, *stents* diámetro pequeño, sub-expandidos, largos o en tándem, descendente anterior, DES de primera generación, re-estenosis intrastent, único vaso remanente,*

En cirugía cardiovascular, los pacientes que serán sometidos a ciertos procedimientos DEBEN ir a cirugía con aspirina (por ej. cirugía coronaria, cirugía carotídea y vascular periférica) o aún con doble antiagregación (*stents* coronarios). Recientemente, el estudio ATACAS mostró que mantener aspirina 100 mg en pacientes con enfermedad coronaria o cerebrovascular y que fueron sometidos a cirugía de revascularización, no disminuyó los eventos cardiovasculares ni aumentó el sangrado.

En principio, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor deberán ser suspendidos siempre que se trate de procedimientos de riesgo de sangrado moderado o alto. La excepción son aquellas situaciones de alto riesgo de (re) trombosis. En estos casos, sólo debería intervenir ante riesgo vital y, si el procedimiento no puede posponerse, deberá considerarse efectuarlo bajo doble antiagregación o mantener la aspirina y hacer *bridging* perioperatorio con tirofiban.

Luego del procedimiento, reiniciar aspirina entre 6 y 24 hs y clopidogrel entre 12 y 48 hs sin dosis de carga. El *timing* del reinicio deberá tener en cuenta el tipo de cirugía, el débito por drenajes y el riesgo trombótico.

☼ En cirugía no cardíaca de bajo riesgo de sangrado, no suspender antiplaquetarios.

☼ En cirugía no cardíaca de mediano riesgo de sangrado, mantener aspirina (dosis de 100 mg) y suspender clopidogrel, prasugrel y ticagrelor.

☼ En cirugía no cardíaca de alto riesgo hemorrágico, suspender ambos.

☼ En cirugía cardíaca, mantener aspirina excepto procedimiento/sitio de muy alto riesgo de sangrado.

☼ Siempre que se suspenda un inhibidor de P2Y₁₂, tener en cuenta el riesgo de (re)trombosis en caso de SCA o *stents* coronarios.

Manejo de procedimientos de emergencia

En casos de riesgo vital, no demorar el procedimiento. Actuar bajo el antiplaquetario (aún doble antiagregación). Intentar postergar el inicio de la intervención hasta que la droga haya desaparecido de la circulación. Esto es particularmente importante en el caso de elabiximab: deberá intentarse posponer la cirugía de urgencia 12 hs (y la electiva, 24-48 hs) ya que, en estos casos, el sangrado puede no responder a la transfusión de concentrados plaquetarios. En el caso de tirofiban y eptifibatide, demorar la cirugía 2-4 hs (de todos modos, en el caso de comenzar de inmediato, la droga habrá desaparecido para cuando la cirugía finalice). Aspirina puede responder a DDAVP. Finalmente, 10 o 15 unidades de plaquetas de banco logran la reversión completa del efecto de aspirina o clopidogrel, respectivamente. En todos los casos, durante el procedimiento utilizar esquemas de anticoagulación reducida y evitar todo lo posible el uso de bomba de circulación extracorpórea.

☀ **En pacientes sometidos a un procedimiento bajo antiagregantes, se sugiere limitar la administración de concentrados plaquetarios u otro hemostático a situaciones con sangrado excesivo o sangrado con riesgo vital (2B)**

Manejo en situaciones especiales**A. Sangrado cerebral**

El tratamiento antiagregante predispone al sangrado cerebral. Aspirina y clopidogrel aumentan ligeramente la incidencia de HIC espontánea o postraumática. Siguiendo a una HIC, el uso de antiplaquetarios aumenta el riesgo de muerte en 27%. Esta peor evolución parecería relacionarse con un aumento en el volumen del sangrado inicial y algunos estudios pequeños mostraron una mejor evolución siguiendo a la transfusión de plaquetas. Algunas guías recomiendan la transfusión de plaquetas. Sin embargo, un trabajo aleatorizado reciente (PATCH) en pacientes con HIC supratentorial que venían recibiendo antiplaquetarios, demostró que la transfusión de plaquetas dentro de las 6 hs de los síntomas no tuvo beneficios. El grupo tratado mostró mayor mortalidad y dependencia, así como más complicaciones relacionadas al sangrado cerebral (edema, herniación) y más trombosis. La conducta en los pacientes bajo tratamiento con antiagregantes plaquetarios que experimentan HIC, se basa principalmente en la suspensión de la droga antiplaquetaria realizada tras la evaluación caso por caso del riesgo/beneficio (2B).

Reanudación de la terapia antiplaquetaria. La reanudación temprana del tratamiento antiagregante después de una HIC aguda, conlleva el riesgo de resangrado y de expansión del hematoma. El momento de reiniciar el tratamiento antiagregante no está claro. Deberá decidirse en forma multidisciplinaria (hematólogo, cardiólogo, neurólogo) el momento adecuado para reiniciar el antiplaquetario, individualizando en cada caso los factores de riesgo de manera que el beneficio supere al riesgo. Las guías establecen que los antiplaquetarios deben ser interrumpidos durante al menos una o dos semanas. La monoterapia con aspirina probablemente se pueda reiniciar en los días posteriores a la HIC, aunque el momento óptimo es incierto. Se sugiere reanudar tempranamente en aquellos pacientes con riesgo elevado de eventos trombóticos cardíacos y cerebrales, siempre que la presión arterial esté bien controlada y que las neuroimágenes muestren estabilidad del sangrado y no evidencien microsangrados (IIB).

La presencia de microsangrados es considerada un marcador de angiopatía amiloide. El uso de antiplaquetarios en presencia de microsangrados se acompañó de un aumento del riesgo relativo de sangrado cerebral x 16. Las HIC que comprometen corteza cerebral suelen verse en relación a angiopatía amiloide en ancianos. En estos casos, cuando la antiagregación se reinicia tempranamente, puede aumentar el resangrado. Esto no ocurre en la HIC profunda donde el resangrado es menos frecuente.

Para los pacientes de alto riesgo con coronariopatía, arteriopatía o fibrilación auricular que deban reanudar el antiplaquetario de inmediato, se sugiere: 1. HIC lobar con sospecha de angiopatía amiloide: reiniciar aspirina a dosis de 81 mg cada dos días por 10 a 15 días para luego ir aumentando la dosis; 2. HIC profunda: reiniciar con dosis de 100 mg o mayores.

☀ **En HIC, suspender el antiplaquetario (7 a 14 días si bajo riesgo trombótico).**

☀ **Evitar transfusión de plaquetas (eventualmente en sangrado grave/con riesgo de vida a criterio del equipo tratante).**

- ☀ **Reanudar el antiagregante a la brevedad posible acorde al riesgo trombótico/hemorrágico**
- ☀ **Reanudar con AAS y a dosis <100 mg.**

B. Sangrado gastrointestinal

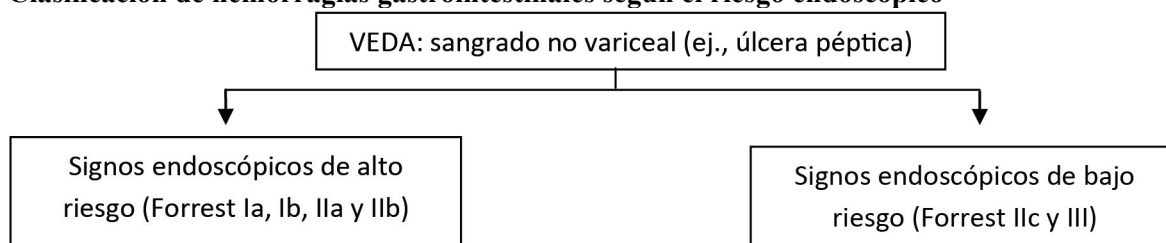
La hemorragia gastrointestinal (HGI) representa el sitio de sangrado más frecuente reportado con el uso de AP, sobre todo en terapia dual o cuando se asocian a anticoagulantes. El manejo, que incluye la suspensión y el reinicio una vez superado el episodio, presenta muchos puntos oscuros.

El sangrado GI asociado a AAS se relaciona con su efecto antiplaquetario pero también con la inhibición de la síntesis de prostaciclina (PGI₂) protectora de la mucosa gastrointestinal. El riesgo está más asociado a la dosis que a la duración del tratamiento: es mayor a medida que aumenta la dosis de AAS, independientemente de su efecto antiagregante. Un meta-análisis mostró que no hay evidencia de que reducir la dosis o utilizar fórmulas con liberación modificada reduzca la incidencia de HGI. El uso concomitante de clopidogrel o prasugrel, de AINEs y de anticoagulantes potencian el efecto hemorrágico de la AAS y debe ser tenido en cuenta al evaluar el riesgo/beneficio de la asociación.

En pacientes bajo prevención secundaria con baja dosis de aspirina, la mortalidad por todas las causas fue menor y el resangrado no fue mayor, cuando la AAS no se interrumpió después de una hemorragia por úlcera péptica. El uso de inhibidores de la bomba de protones es efectivo en la prevención del sangrado por úlceras gástricas y duodenales y el uso de aspirina o clopidogrel no impidieron la cicatrización de la úlcera. En pacientes con historia de sangrado secundario a úlcera inducida por AAS, el retratamiento con aspirina + esomeprazol fue superior a clopidogrel en la prevención del sangrado recurrente, (IIB) porque muchos optan por rotar a clopidogrel, y suspender, aunque sea transitoriamente, la AAS aún en contra de algunas evidencias médicas.

El clopidogrel tiene menor incidencia de sangrado gastrointestinal que aspirina, en pacientes sin antecedentes de úlcera ni infección por *Helicobacter pylori*. La incidencia aumenta significativamente en pacientes con historia de sangrado gastrointestinal, que parece ser un predictor de nuevos eventos adversos gastrointestinales. El riesgo de sangrado es mayor para el prasugrel vs. clopidogrel con consideraciones similares sobre su manejo. Los agentes reversibles como el ticagrelor asociado a AAS está contraindicado en pacientes con alto riesgo hemorrágico y el antecedente de HGI será un factor determinante para no utilizarlos.

Clasificación de hemorragias gastrointestinales según el riesgo endoscópico



Recomendaciones propuestas para el manejo de la HDA en pacientes que usan APs (ESGE guidelines)

- ☀ **El tratamiento endoscópico es la principal herramienta para el control del sangrado**
- ☀ **Los criterios de alto riesgo endoscópico dirigen la conducta para el mantenimiento o la reanudación de las drogas antiplaquetarias (sobre cuando requiere mantener la doble antiagregación)**
- ☀ **Suspender AAS o clopidogrel siempre en profilaxis primaria y reconsiderar su uso sea cual sea el riesgo. Reanudar una vez cicatrizada la úlcera.**
- ☀ **Suspender AAS (si único antiagregante) y reanudar 3 días post endoscopia en pacientes con profilaxis secundaria y criterios de alto riesgo endoscópico. Considerar “second look”. Mantener AAS y terapia dual si riesgo endoscópico bajo.**
- ☀ **Pacientes con tienopiridinas solas: rotar transitoriamente a AAS, si bajo riesgo endoscópico y riesgo trombótico alto.**
- ☀ **Si la alergia a AAS fuera la causa de monoterapia con clopidogrel previa, se podría elegir un antiagregante alternativo (cilostazol) con bajo riesgo trombótico y bajo endoscópico (opinión del panel,**

hasta que pueda restablecerse la tienopiridina), y mantener el clopidogrel si el riesgo trombótico es alto. IIB.

☼ En alto riesgo endoscópico y bajo riesgo trombótico suspender tienopiridina, consultar con cardiólogo para su reanudación.

☼ En bajo riesgo trombótico y endoscópico suspender tienopiridina hasta resolución del cuadro.

☼ Para pacientes bajo terapia dual y criterios de alto riesgo endoscópico seguir AAS y agregar PPI. Considerar “second look”. Consultar con cardiólogo para reanudar el segundo antiplaquetario.

☼ Pacientes con alto riesgo de (re)trombosis por suspensión precoz de la terapia antiplaquetaria dual: considerar hemostasia endoscópica manteniendo el tratamiento antiplaquetario.

☼ Uso de desmopresina, transfusión de concentrados plaquetarios y antifibrinolíticos iguales reglas generales del manejo del sangrado asociado a AP.

C. Cirugía oftalmológica

Los pacientes sometidos a cirugía oftalmológica son en general añosos, polimedicados y con alto uso de drogas antitrombóticas.

Tipo de anestesia: tópica versus local, peribulbar, retrobulbar o subtenoniana. No hay evidencia de que el uso de AP incremente la incidencia de sangrado retrobulbar. La anestesia subcutánea puede favorecer la aparición de equimosis y hematomas que podría tener importancia en cirugía óculo-plástica.

Cirugía de cataratas: el uso de AAS y/o clopidogrel no incrementa el riesgo de sangrado. No hace falta suspender para la cirugía. Tener precaución en pacientes con alto grado de miopía, diabetes e HTA no controlada, ya que presentan mayor riesgo de hemorragia supra-coroidea, en este caso coordinar con el oftalmólogo y el cardiólogo beneficio vs riesgo. También hay que tener precaución cuando la cirugía de cataratas se combina con otra por ej. glaucoma o iridotomía.

Inyecciones intravítreas: comunes para el tratamiento de pacientes con retinopatía diabética. Riesgo hemorrágico bajo. Puede continuar antiagregación.

Cirugía vítreo-retinal: se asocia a riesgo de hemorragia subretinal que puede deberse a trauma de los vasos coroideos o hipotonía aguda, complicación más inherente al procedimiento que al uso de drogas antitrombóticas. Es una complicación hemorrágica severa mayoritariamente encontrada en pacientes añosos (>75 años, miopía severa, diabetes e HTA no controlada). Las drogas antiplaquetarias no incrementan el riesgo de hemorragia de estos procedimientos, pero deberá considerarse cada paciente individualmente.

Predictores independientes de sangrado: 1. Intraoperatorio: retinopatía diabética proliferativa; 2. postoperatorio: diabetes.

Cirugía de glaucoma: los predictores de sangrado son una alta presión ocular perioperatoria y el uso perioperatorio de drogas antitrombóticas. Las complicaciones hemorrágicas pueden ser: hipema, sangrado intraoperatorio y hemorragia supracoroidea. El riesgo de hemorragia en pacientes con AAS varía entre el 8 y 50%; la hemorragia más frecuente es el hipema que no compromete el resultado de la cirugía. No hay datos con clopidogrel. El 17% de aquellos con complicaciones hemorrágicas post cirugía perdieron la visión. Valorar la suspensión del AP de acuerdo al procedimiento quirúrgico y al riesgo trombótico. La trabeculectomía presenta baja incidencia de sangrado bajo aspirina. No hay consenso entre oftalmólogos: el 69% no suspendió AAS previo a cirugía de glaucoma.

Cirugía oculoplástica (órbita, párpados, vías lagrimales): la incidencia de complicaciones hemorrágicas es baja pero cuando aparece es severa. Suspender antiagregantes (recomendación de expertos).

☼ El uso de AP no incrementa la frecuencia de hemorragia grave, con riesgo de visión, peri o retrobulbar.

☼ En procedimientos de bajo riesgo hemorrágico como cirugía de cataratas con anestesia tópica, continuar antiplaquetarios. En procedimientos oculoplásticos, se sugiere discontinuar antiagregación.

☼ En otras cirugías: balancear riesgo hemorrágico/trombótico. Riesgo trombótico intermedio, mantener aspirina. Riesgo trombótico alto, posponer cirugía; en casos de urgencia, operar con doble AP.

☼ Consensuar con oftalmólogo tipo de anestesia y elegir la aproximación quirúrgica con menor riesgo de sangrado (incisiones más pequeñas, anestesia tópica).

D. Procedimientos menores y endoscópicos

Representan el 20% de los procedimientos invasivos y cirugías. Incluyen: exodoncias, biopsias de piel, algunos procedimientos oftalmológicos, endoscopías GI y bronquiales sin biopsia, cateterismos y punciones (médula ósea, toraco, arto y paracentesis).

En general, se trata de procedimientos ambulatorios y con un bajo riesgo de sangrado (1-2%). En cualquiera de estos procedimientos, la toma de biopsia duplica el riesgo de sangrado. En ocasiones, el sangrado puede llegar a ser clínicamente relevante y requerir atención médica o la aplicación de vendajes compresivos, *packing* de gasa o suturas.

Procedimientos de piel (biopsia, resección de nevos o de queratosis actínica, escisión de lesiones cancerosas, punciones): la aspirina no necesita ser suspendida. Clopidogrel deberá suspenderse (siempre que el riesgo de (re)trombosis lo permita) 5 días antes del procedimiento.

Endoscopías digestivas: la información disponible se refiere mayormente a aspirina: si bien duplica el sangrado menor, no impacta en sangrado mayor. La información es poca sobre clopidogrel y prácticamente nula en el caso de prasugrel y ticagrelor.

El uso continuado de aspirina previo a esófago-gastro-duodenoscopia/colonoscopia con biopsia resulta seguro. Para el caso de polipectomía colónica o gástrica, aspirina aumenta el riesgo de sangrado en disección submucosa gástrica o mucosectomía colónica (en especial, pólipos >20 mm). Las mucosectomías en el tracto GI alto son especialmente sangrantes. También se observó más sangrado con aspirina en esfinterotomías endoscópicas. En el caso de las tienopiridinas, el sangrado asociado a procedimientos gastrointestinales endoscópicos fue mayor (3-7%) aunque los episodios de sangrado fueron usualmente controlados durante el mismo procedimiento.

En ocasiones el sangrado es alejado: esto es más evidente en el caso de clopidogrel o clopidogrel/aspirina. En la práctica, no suspender aspirina puede importar la necesidad de repetir el procedimiento ante el hallazgo de un pólipo no anticipado. Suspenderla antes de toda colonoscopia implica incrementar innecesariamente el riesgo de trombosis si el resultado del estudio fuese negativo.

La Tabla 9 resume el riesgo hemorrágico asociado a diferentes procedimientos endoscópicos de gastroenterología.

Tabla 9. Estratificación del riesgo de sangrado asociado a procedimientos endoscópicos gastroenterológicos

Riesgo bajo	Riesgo alto
Procedimientos diagnósticos ± biopsia	Polipectomía endoscópica
Stenting biliar o pancreático	Colangio-pancreatografía endoscópica retrógrada con esfinterotomía
Ecoendoscopia diagnóstica	Esfinterotomía + dilatación papilar con balón
Enteroscopia sin polipectomía	Ampulectomía
	Resección endoscópica mucosa o disección endoscópica submucosa
	Dilatación endoscópica de estenosis altas o bajas
	Gastrostomía endoscópica percutánea
	Tratamiento endoscópico de várices
	Ecografía endoscopia + punción aspiración con aguja fina
	Stenting esofágico, enteral o colónico

En procedimientos endoscópicos (VEDA, VCC, RSC), las guías británica y europea recomiendan no suspender aspirina, inclusive si hay toma de biopsia (evidencia moderada, recomendación fuerte), con excepción de polipectomía o de procedimientos que impliquen disección submucosa gástrica o resección mucosa de pólipos colónicos >2 cm o ampulectomía. En estos casos, individualizar la suspensión de aspirina sobre la base del riesgo trombótico estimado. Cuando esté indicada, la aspirina deberá suspenderse 3-4 días antes. En procedimientos de emergencia (por ej., esfinterotomía en colangitis), proceder bajo aspirina y manejar el eventual sangrado con concentrados plaquetarios.

En procedimientos de bajo riesgo de sangrado, clopidogrel y otros antagonistas P2Y12 o la doble antiagregación no necesitan ser suspendidos. En procedimientos de alto riesgo de sangrado y bajo de (re)trombosis

(enfermedad coronaria sin *stent*, enfermedad cerebrovascular o arterial periférica), se recomienda suspender el antagonista P2Y12 desde 5 días antes (y mantener aspirina si la venía recibiendo). En casos de alto riesgo trombótico, como stents coronarios, sólo considerar la suspensión del P2Y12 si DES >3-6 meses o BMS >1 mes. Caso contrario, posponer el procedimiento, o, si no fuera posible, realizarlo bajo antiplaquetarios (en esta situación, el uso de *bridging* peri-procedimiento con AP de vida media corta como tirofiban o cangrelor permitiría minimizar el tiempo sin antiagregación y la exposición preoperatoria al antiplaquetario).

En todos los casos de suspensión, se recomienda reiniciar AP dentro de las 48 horas post procedimiento, dependiendo de la percepción del riesgo de sangrado versus el de (re)trombosis. En polipectomía, y cuando el riesgo cardiovascular sea elevado, aspirina deberá reiniciarse no más allá de 7 días. En prevención primaria, el antiplaquetario podrá reiniciarse hasta 10 días post esfinterotomía y hasta 2 semanas post polipectomía colónica.

Endoscopías respiratorias: la mayoría de las broncoscopías, incluyendo biopsias endobronquiales, se realizan sin suspender aspirina. El uso de aspirina previo a broncoscopia no aumentó el sangrado grave. En cambio, se observó un aumento del sangrado moderado/grave en el 66% de los pacientes sometidos a biopsia transbronquial bajo clopidogrel y en el 100% de aquellos que recibían doble antiagregación. Se ha publicado la realización de biopsias endobronquiales en pacientes bajo doble antiagregación sin complicaciones de sangrado aplicando técnicas adyuvantes de la hemostasia (irrigación con soluciones heladas, coagulación con argón-plasma).

☼ **En endoscopías digestivas, no será necesario suspender aspirina (excepto en casos en que se anticipe la realización de polipectomía o ampulectomía). Los anti P2Y12 deberán suspenderse siempre, excepto que se trate de procedimientos de bajo riesgo de sangrado o que el riesgo de (re)trombosis lo desaconseje. En caso de doble antiagregación, podrá suspenderse uno de los agentes (preferentemente la tienopiridina) siempre que el paciente no sea de alto riesgo de (re)trombosis.**

☼ **En endoscopías respiratorias, incluyendo toma de biopsia, no será necesario suspender aspirina. Clopidogrel deberá suspenderse en caso de biopsia transbronquial.**

E. Procedimientos odontológicos

El odontólogo deberá aplicar su juicio clínico en cuanto al riesgo del procedimiento a realizar y a su propia capacidad para manejar un potencial sangrado, incluyendo su habilidad para aplicar técnicas de hemostasia local.

El riesgo de sangrado asociado a diferentes procedimientos odontológicos figura en la Tabla 10.

El riesgo de sangrado post exodoncia es de 1.1% con aspirina, 3.1% con clopidogrel y 4,2% con ambos (diferencias no significativas). La aspirina no incrementa el sangrado excepto en pacientes con falla renal u otro trastorno de la hemostasia. Con otros antiplaquetarios, es esperable un sangrado de hasta 1 hora.

Tabla 10. Estratificación del riesgo de sangrado asociado a procedimientos odontológicos

Procedimientos con sangrado improbable	Bajo riesgo de sangrado	Alto riesgo de sangrado
Anestesia local, infiltrativa, intraligamentaria o bloqueo nervio mentoniano ¹	Extracción simple (1 a 3 piezas dentarias, tamaño de la herida limitado)	Extracciones complejas, adyacentes, que produzcan una herida grande o más de 3 piezas a la vez
Anestesia local por bloqueo dental inferior u otros nervios regionales ²	Incisión y drenaje de abscesos	Procedimientos de levantamiento de colgajo (extracciones quirúrgicas selectivas, cirugía periodontal o periradicular, alargamiento de corona, implantes)
Examen periodontal básico	Examen periodontal completo y detallado (que incluya sangrado y profundidad al sondaje, nivel de inserción, movilidad, lesión de bifurcación)	Cirugía de encías, gingivectomía
Remoción de placa, cálculos y manchas supragingivales	Instrumentación de la superficie radicular	Biopsias
Restauraciones supragingivales	Restauraciones con márgenes sub-gingivales	
Endodoncia (conductos)		
Procedimientos protésicos y de ortodoncia		

¹ la anestesia local debe ser colocada mediante jeringa aspirativa y debe incluir vasoconstrictores (a menos que estén contraindicados).

Diferentes sociedades recomiendan no suspender aspirina ni clopidogrel (incluyendo la terapia dual) previo a un procedimiento de bajo riesgo que incluye exodoncia (recomendación fuerte, nivel de evidencia bajo). El manejo de un eventual sangrado es sencillo y menos del 1% de los pacientes requerirá más que medidas locales para el control del sangrado. En el caso de doble antiagregación, hasta 10% presentó sangrado, si bien el mismo no tuvo consecuencias y pudo manejarse con medidas locales. Como contrapartida, el riesgo de eventos de (re)trombosis durante una suspensión innecesaria es bajo, pero existe.

En procedimientos odontológicos con alto riesgo de sangrado: considerar la realización en etapas y la aplicación de medidas hemostáticas locales. En caso de doble antiagregación, considerar la aplicación preventiva de *packing*, el uso de suturas y de antifibrinolíticos. Eventualmente podrá suspenderse clopidogrel en aquellos casos que el riesgo de (re)trombosis lo permita.

El riesgo de sangrado es mayor para aquellos pacientes que, además, están recibiendo anticoagulantes

☀ **No suspender antiplaquetarios (incluyendo terapia dual) en procedimientos de bajo riesgo de sangrado.**

☀ **En procedimientos de alto riesgo: realizarlos en etapas, aplicar medidas de hemostasia local (incluyendo hemostáticos tópicos, *packing* y suturas) y antifibrinolíticos. En caso de terapia dual, considerar suspensión de clopidogrel.**

F. Anestesia regional

La incidencia de hematoma espinal/epidural luego de anestesia espinal o peridurales baja, aunque de consecuencias graves. Los casos relacionados con el uso preoperatorio de antiplaquetarios son excepcionales. Aspirina en dosis de hasta 300 mg no incrementa el riesgo de hematoma espinal. Tampoco otros AINEs o dipiridamol. Sin embargo, se han publicado algunos casos de hematoma espinal asociados al uso simultáneo de aspirina junto con otros AINEs o heparina: en casos donde se utilice tromboprolifaxis preoperatoria con heparina, se sugiere suspender aspirina por 2-3 días. La presencia simultánea de insuficiencia renal podría representar otra situación con riesgo de sangrado asociado a la anestesia regional.

En el caso de otros antiplaquetarios, la evidencia es muy escasa o nula. La mayoría de las guías recomienda suspender clopidogrel 7 días antes.

Se desaconseja el uso de abiciximab en las 24-48 hs previas y el de tirofiban o eptifibatide en las 8-10 hs previas. Estos fármacos presentan riesgo de plaquetopenia por lo que deberá controlarse el recuento de plaquetas.

El bloqueo de un nervio periférico no está contraindicado. Preferir bloqueo periférico a punción espinal y ésta a peridural con inserción de catéter.

En la emergencia, según el tipo de procedimiento, considerar alternativas como bloqueo periférico o anestesia general. Si la anestesia regional es mandatoria, considerar transfusión de plaquetas.

☀ **Previo a una anestesia regional, aspirina no necesita ser suspendida. Los demás antiplaquetarios deberán ser suspendidos con una anticipación variable que individualice la duración del efecto antiplaquetario.**

G. Coagulopatías hereditarias

Las coagulopatías congénitas más frecuentes son la enfermedad de von Willebrand y la hemofilia siendo su principal complicación la hemorragia, ya sea espontánea o post traumática. Se ha postulado que estos pacientes presentan una “protección relativa” contra fenómenos trombóticos, siendo la incidencia marcadamente inferior a la población general. Sin embargo, muchas veces desarrollan trombosis en el territorio arterial y/o venoso siendo necesario el tratamiento anticoagulante y/o antiagregante. El desarrollo de mejores estrategias terapéuticas para el manejo de estas patologías ha aumentado significativamente la expectativa de vida de los pacientes. Esto trajo aparejado un aumento en la prevalencia de patologías relacionadas con la edad, como diabetes y dislipemia y sus consecuencias de enfermedad arterial coronaria y cerebral.

La prevalencia de enfermedad arterial en pacientes con hemofilia es aproximadamente el 19.5% mientras que la prevalencia de cardiopatía isquémica en mayores de 60 años es cercana al 15%. Según la literatura los pacientes con VWD tienen una menor prevalencia de ECV y/o eventos isquémicos si comparamos con la población general. El desarrollo de aterosclerosis en pacientes con VWD se vincula con los factores de riesgo clásicos; sin embargo, el riesgo general sigue siendo inferior a la población general. Un estudio con más de 600 pacientes mostró que la incidencia de enfermedad arterial en estos pacientes es de aproximadamente un 3.3% (marcadamente inferior a la población general). Otro estudio que incluyó 7500 pacientes mostró que la prevalencia de ECV en estos pacientes es cercana al 15% mientras que la prevalencia en la población general es del 26%. Una extensa revisión sistemática que incluyó más de 19.000 pacientes con hemofilia y VWD mostró que más del 90% de los estudios evidenciaron una reducción en la mortalidad por cardiopatía isquémica de los pacientes hemofilia. La reducción comparada con la población general fue cercana al 50%. Se ha postulado que la reducción de la mortalidad está relacionada con una menor oclusión arterial por trombos en la superficie de la placa aterosclerótica como resultados de los niveles disminuidos de factor VIII o IX.

Tabla 11. Factores a considerar antes de iniciar tratamiento antiagregante en pacientes con coagulopatías congénitas

Fenotipo hemorrágico	Considerar frecuencia y severidad del sangrado. Evaluar antecedentes de sangrado espontáneo vs. traumático.
Características del antiplaquetario	Considerar vida media, reversibilidad
Intensidad del efecto antiplaquetario	Evaluar dosis y tipo de antiagregación requerida (doble vs monoterapia)
Duración del tratamiento	Preferir tratamientos de menor duración Evitando la implantación de dispositivos (<i>stents</i>) que requieran doble antiagregación prolongada.

Cuando se analizan las recomendaciones acerca del uso de AP y del manejo de las complicaciones en portadores de coagulopatías (Tabla 12), las mismas están basadas en opinión de expertos y es notable la falta de estudios controlados.

Tabla 12. Conductas recomendadas en desórdenes hemorrágicos bajo antiplaquetarios

<ol style="list-style-type: none">1. Evitar acceso femoral. Preferir siempre que sea posible el acceso radial. Infundir concentrados buscando mantener [factores] >80% durante el procedimiento.2. Evitar implantar stents farmacológicos que requieran doble antiagregación por períodos prolongados. Cuando sea inevitable, limitar la doble antiagregación a 30 días3. Con niveles de factor VIII o IX >5%, las bajas dosis de aspirina son generalmente bien toleradas4. Con niveles de factor VIII o IX entre 1 y 5% deberá evaluarse riesgo/beneficio en cada caso y en forma multidisciplinaria. Considerar infusión profiláctica de factores para mantener niveles seguros de factor VIII o IX.5. Evitar antiagregantes en pacientes con hemofilia severa (niveles de factor < 1%).6. El riesgo de sangrado en pacientes con doble antiagregación es elevado y comparable con el de los dicumarínicos, Sugerimos no utilizar terapia dual cuando el nivel residual de factor VIII o IX sea <30%. En caso de doble terapia inevitable (por ej., stent reciente), deberá acompañarse de terapia de remplazo con concentrados a fin de mantener factores >30% durante todo el tratamiento.7. El manejo de los pacientes con VWD sometidos a procedimientos cardiovasculares, será similar al de los pacientes con hemofilia A: el nivel de FVIII ha demostrado ser predictor de sangrado en pacientes con VWD sometidos a procedimientos quirúrgicos. En el caso más habitual del VWD tipo 1, el nivel residual de FVIII es lo suficientemente elevado como para permitir un manejo de la antiagregación similar al habitual.

Bibliografía

- Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E y col. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Critical Care*. 2016;Apr12;20:100.
- Keeling D, Tait RC and Watson H on behalf of the British Committee of Standards for Haematology. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *Br J Haematol*. 2016 Oct 7. doi: 10.1111/bjh.14344.
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, AlvarezSantullano C, De Robertis E, Filipescu DC y col. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013; 30(6):270-382.
- Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD and Laffan M on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *British Journal of Haematology*. 2012;160:35-46.
- Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative use of anti-platelet drugs. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007;21(2):241-56.
- AHA/ASA guideline- Guidelines for Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. A guideline for Healthcare professional from the American Heart Association /American Stroke Association. *Stroke*. 2015; 46:2032-2060.
- Wang DN, Hou XW, Yang BW, Lin Y, Shi JP, Wang N. Quantity of Cerebral Microbleeds, Antiplatelet Therapy and Intracerebral Haemorrhage Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Stroke and Cerebrovasc Dis*. 2015; 24(12): 2728–2737.
- Sacco LR. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37(2):577-617.
- Management of dental patients taking anticoagulants or antiplatelet drugs. Dental clinical guidance. Scottish dental clinical effectiveness programme. Accesible en: www.sdcep.org.uk.
- Karlyn M, Nigel S.K. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. *Blood*. 2016; 128: 178-184.
- Levine, GN et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2016;133:000.

- Sierra P, Gomez-Luca A, Castillo J, Llau J. Guías de practica clínica sobre el manejo perioperatorio de antiagregantes plaquetarios en cirugía no cardíaca. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2011;58 (Supl 1):1-16.
- Gachet C. Antiplatelet drugs: which targets for which treatments? *Journal of Thrombosis & Haemostasis.* 2015 13 (Suppl 1): S313-S322.
- Huang E. Long Term Use of Aspirin and the Risk of Gastrointestinal Bleeding. *Am J Med.* 2011 May; 124 5: 426–433.
- Makris M, Joost J. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *British Journal of Haematology.* 2013 160(1): 35–46.
- Berger P. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation.* 2010;121(23):2575-83.
- Gralnek Ian M et al. Nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: ESGE Guideline Endoscopy. 2015; 47: a1–a46.
- Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E y col. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Critical Care.* 2016;Apr12;20:100.
- Keeling D, Tait RC and Watson H on behalf of the British Committee of Standards for Haematology. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *Br J Haematol.* 2016 Oct 7. doi: 10.1111/bjh.14344.
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, AlvarezSantullano C, De Robertis E, Filipescu DC y col. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30(6):270-382.
- Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015; 46: 2032-2060.
- Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative use of anti-platelet drugs. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007;21(2):241-56.
- Baharoglu, MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, de Gans K, Koopman MM, Brand A y col. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomized, open-label phase 3 trial. *The Lancet.* 2016;387(10038):2605–2613.
- Wang DN, Hou XW, Yang BW, Lin Y, Shi JP, Wang N. Quantity of Cerebral Microbleeds, Antiplatelet Therapy and Intracerebral Haemorrhage Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Stroke and Cerebrovasc Dis.* 2015; 24(12): 2728–2737.
- Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, Boustiere C, Baglin TP, Smith L-A y col. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Gut.* 2016;65:374–389.
- Harris K and Kebbe J. Endobronchial Biopsies on Aspirin and Prasugrel. *Heart, Lung and Circulation.* (2015) 24, e68–e70.
- Management of dental patients taking anticoagulants or antiplatelet drugs. Dental clinical guidance. Scottish dental clinical effectiveness programme. Accesible en: www.sdcep.org.uk
- Green L y Machin SJ. Managing anticoagulated patients during neuraxial anaesthesia. *Br J Haematol.* 2010; 149:195-208.
- Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT y col. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy. *American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition).* *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35: 64-101.

- Karlyn M, Nigel S.K. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. *Blood*. 2016; 128: 178-184.
- Philip B. Gorelick and Steven M Weisman. Risk of Hemorrhagic Stroke With Aspirin Use: An Update.
- Edward S Huang. Long Term Use of Aspirin and the Risk of Gastrointestinal Bleeding. *American Journal of Medicine*. 2011 *Am J Med*. 2011 May; 124(5): 426–433.
- Derry S, LokeYK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ*. 2000 Nov 11;321(7270):1183-7.
- Ng FH, Wong SY, Chang CM. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Aug 15;18(4):443-9.
- A comparison of aspirin and clopidogrel with or without proton pump inhibitors for the secondary prevention of cardiovascular events in patients at high risk for gastrointestinal bleeding. 2009 Sep;31(9):2038-47.
- Mo C, Sun G. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J Gastroenterol*. 2015 May 7;21(17):5382-92.
- Kiire CA, Mukherjee R, Ruparelia N, Keeling D, Prendergast B, Norris J. Managing antiplatelet and anticoagulant drugs in patients undergoing elective ophthalmologic surgery. *Br J Ophthalmol*. 2014;0:1-5.

Miocardopatías y tratamiento anticoagulante



Coordinador:

Fondevila, Carlos
c_fondevila@hotmail.com

Autores:

Noya, Laila
Romero, María Lucila

Nota: Los actuales coordinadores de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2019.

Declaración de conflictos de interés:

María Lucila Romero declara haber recibido honorarios por parte de Novonordisk y Bayer por concepto de conferencias en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Introducción	281
Miocardopatía hipertrófica.....	281
Miocardopatía dilatada	281
Miocardio no compacto	282
Miocardopatía y embarazo.....	282
Cardiopatía de Takotsubo o de estrés.....	283
Bibliografía	284

Abreviaturas:

ACO	anticoagulación oral
AVK	antivitamina K
CT	cardiopatía de Takotsubo
CV	cardiovascular
DOACs	anticoagulantes de acción directa
ECC	ecocardiograma
FEy	fracción de eyección del VI
MCD	miocardopatía dilatada
MCH	miocardopatía hipertrófica
RMNc	resonancia magnética nuclear cardíaca
SCA	síndrome coronario agudo
TCc	tomografía computada cardíaca
VI	ventrículo izquierdo

Introducción

Las miocardiopatías constituyen un grupo de anomalías estructurales y funcionales del miocardio ventricular, que no pueden explicarse por alteración en el flujo arterial coronario o condiciones que afecten la pre carga.

Se clasifican como primarias cuando el músculo cardíaco es el único afectado o secundarias donde la miocardiopatía es resultado de un desorden sistémico.

Entre las miocardiopatías intrínsecas se distinguen: dilatada, hipertrófica, restrictiva, espongiiforme o miocardio no compacto. Muchas se asocian con mayor riesgo tromboembólico en algún momento de su evolución.

Miocardiopatía hipertrófica

Se define por la presencia de engrosamiento de la pared ventricular, determinado por ECC, TCc o RMNc, y que compromete la función cardíaca. En adultos: engrosamiento de la pared mayor o igual a 15 mm en uno o más segmentos del miocardio ventricular izquierdo. En niños: engrosamiento de la pared del VI en más de dos desvíos estándar del predicho para la edad.

Manifestaciones clínicas: la mayoría son asintomáticas y desarrollan síntomas muchos años después del hallazgo ecocardiográfico. Los más frecuentes son disnea, dolor torácico, palpitaciones y síncope. En estadios avanzados aparecen manifestaciones de insuficiencia cardíaca.

Tratamiento anticoagulante: en pacientes que, además, tengan FA no se recomienda decidir la anticoagulación sobre la base del riesgo de ACV a partir del score CHA₂DS₂-VASc ya que la edad de los pacientes con MCH suele ser mucho menor. La incidencia de ACV en pacientes con MCH y FA crónica o paroxística es alta por lo que se recomienda ACO a largo plazo (aun cuando se restableciera el ritmo sinusal).

El 25% de los casos presenta aneurisma apical que se asocia a mayor riesgo de muerte CV. Ante la presencia de trombo debe procederse al tratamiento anticoagulante a largo plazo.

Hay poca información sobre la utilización de DOACs. Los datos provienen de un registro y de un pequeño estudio retrospectivo. El perfil de eficacia y seguridad parece similar a los resultados obtenidos en el resto de la población con FA.

Miocardiopatía dilatada

La MCD es un síndrome caracterizado por dilatación y alteración de la contractilidad del ventrículo izquierdo o de ambos ventrículos. La prevalencia estimada es del 1-1,5% de la población, lo que implicaría una cifra aproximada de 400.000 personas que sufren algún grado de IC. La misma aumenta hasta 8 veces en poblaciones mayores de 65 años. Constituye un importante problema por su elevada morbilidad y mortalidad.

Si excluimos la MCD isquémica, la disfunción ventricular izquierda puede ser secundaria a múltiples causas (viral, chagásica, inmune, tóxica, inflamatoria, alcohólica, hipertensiva). Hay casos genéticos y familiares. Con frecuencia no se identifica causa alguna: formas idiopáticas. Independientemente de la causa, la manifestación clínica de esta enfermedad consiste en la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

Tratamiento anticoagulante con dicumarínicos: las recomendaciones actuales para el tratamiento ACO en pacientes con insuficiencia cardíaca son:

- Presencia de FA permanente, persistente o paroxística (1).
- Antecedente de embolia sistémica (tromboembolismo pulmonar o ACV cardioembólico) (2A).
- Evidencia por imágenes de trombo intracavitario (2A) La presencia de trombo mural requiere anticoagulación por, al menos, 6 meses (2B).
- Considerar ACO profiláctica en casos con alteración severa de la motilidad de la pared anterior del VI (FEy muy disminuida) (2B).

El uso rutinario de ACO en pacientes con MCD e insuficiencia cardíaca clínica en ritmo sinusal es discutido. Los resultados de estudios aleatorizados y controlados no fueron concluyentes: warfarina no modificó significativamente ni la mortalidad ni la incidencia de nuevos eventos cardiovasculares comparada con aspirina o no tratamiento (WASH 2004) o placebo (HELAS 2006). En los estudios WATCH (2009) y WARCEF (2012), warfarina mostró una ligera reducción de eventos sobre aspirina o clopidogrel a expensas de

un aumento en el sangrado mayor: la falta de un grupo no tratado dificulta sacar una conclusión definitiva. Una revisión sistemática publicada en el 2016 a partir de datos de 4 trabajos aleatorizados y controlados concluyó que ni warfarina (RIN 2-3.5) ni aspirina (100-300 mg/d) disminuyeron la mortalidad en pacientes con IC sistólica en ritmo sinusal. El uso de warfarina se asoció a una reducción del 20% del riesgo de eventos cardiovasculares no fatales pero con un aumento x 2 del riesgo de sangrado mayor. Datos similares surgen al comparar warfarina con clopidogrel (aunque la calidad de la evidencia es baja). Algunas publicaciones sugieren que el uso de aspirina podría aumentar la incidencia de falla cardíaca así como la necesidad de hospitalización y recomiendan limitar su indicación a la prevención secundaria de eventos arteriales.

Lugar de los DOACs: los trabajos iniciales en pacientes con FANV incluyeron un porcentaje de pacientes que presentaban IC. En el subgrupo con preservación de la fracción de eyección, los resultados de eficacia y seguridad fueron similares al resto de pacientes sin falla cardíaca. No queda claro cuál fue la evolución en el subgrupo de pacientes con falla cardíaca y deterioro de la fracción de eyección.

Por lo anterior en la población con IC los antagonistas de la vitamina K continúan siendo la única opción anticoagulante efectiva y segura.

Miocardio no compacto

El VI no compacto es una forma de miocardiopatía primaria de baja prevalencia, caracterizada por la hipertrabeculación del miocardio que conduce a la formación de espacios sinusoidales que contienen sangre proveniente de la cavidad ventricular, sin comunicación con la circulación coronaria, formando un miocardio esponjoso. Afecta a niños y adultos, identificándose formas familiares (20-50% de los casos) y formas esporádicas.

El diagnóstico por ecocardiograma muestra una relación >2 entre una capa gruesa no compacta y el miocardio compacto, con visualización de flujo sanguíneo por Doppler color en los prominentes recesos intertrabeculares. La RMnc proporciona detalles de la morfología cardíaca, con un 93.7% de sensibilidad y especificidad. Además, el refuerzo tardío con gadolinio permite identificar áreas de fibrosis miocárdica, lo que se considera factor pronóstico. Por la alta frecuencia de formas familiares, cuando se confirma el diagnóstico se recomienda el estudio familiar.

Clínica: disnea, insuficiencia cardíaca, arritmias y tromboembolismo sistémico. El 63% de los pacientes presenta caída de la fracción de eyección: la disfunción puede ser sistólica o diastólica. Las arritmias, incluida la FA, se reportan en el 25% de los adultos. Los eventos tromboembólicos se ven en 13-24% de los casos. Podrían relacionarse a la formación de trombina en la zona trabeculada del ventrículo, asociada a la reducción de la función sistólica. La presencia de FA favorece una mayor incidencia de eventos cardioembólicos. Debería considerarse el VI no compacto dentro del diagnóstico diferencial del ACV criptogénico o recurrente.

Tratamiento: control de la insuficiencia cardíaca y de las complicaciones tromboembólicas ya que son los eventos de mayor gravedad.

El tratamiento anticoagulante a largo plazo con AVK está indicado en pacientes con FA, cuando hubo embolismo sistémico, en presencia de trombo intracardiaco o cuando hay reducción de la FEY. La anticoagulación en pacientes con función sistólica conservada es controvertida.

Miocardiopatía asociada al embarazo

Las miocardiopatías constituyen una causa rara de insuficiencia cardíaca durante el embarazo. Las formas descritas incluyen: miocardiopatía periparto, dilatada e hipertrófica.

Miocardiopatía periparto: entidad de etiología desconocida que genera insuficiencia cardíaca durante los últimos meses del embarazo o en los primeros 5 meses del puerperio. Puede acompañarse o no de dilatación del ventrículo izquierdo.

Miocardiopatía dilatada: al igual que en la población no embarazada está caracterizada por el compromiso del ventrículo izquierdo con disfunción sistólica. De etiología desconocida, se manifiesta durante el primer y segundo trimestre.

Considerar tratamiento anticoagulante de manera similar a no embarazadas, esto es: anticoagular casos con deterioro severo de la función sistólica o en presencia de FA o trombo intracardiaco.

Cardiopatía de estrés o síndrome de Takotsubo

Síndrome de disfunción ventricular izquierda aguda que simula un infarto de miocardio, en ausencia de alteración en la circulación coronaria. En la mayoría de los casos es reversible; Usualmente provocado por un estrés físico o emocional pero en un tercio de los casos no se identifica un desencadenante.

Más del 80% de los casos ocurren en mujeres mayores de 50 años, pero el sexo masculino puede estar en mayor riesgo de complicaciones y muerte.

Clínicamente se manifiesta como un síndrome coronario (SCA): dolor precordial, disnea, signos de insuficiencia cardíaca asociado a cambios en el ECG y elevación discreta de las enzimas cardíacas; Menos frecuentemente puede presentarse con shock cardiogénico, síncope, arritmias o muerte súbita. La mortalidad intrahospitalaria es comparable al SCA.

Los eventos tromboembólicos se presentan en el 12% de los casos, principalmente trombo en el VI causado por la estasis sanguínea producto de la aquinesia local y/o formación de aneurismas en la pared ventricular más la disfunción endotelial secundaria a inflamación y el estado pro coagulante inducido por catecolaminas.

Diferentes estudios encontraron una relación entre la presencia ecocardiográfica de aquinesia/disquinesia de la porción apical de la pared ventricular (balonización apical) y niveles de troponina I >10 ng/dl con la presencia de trombo en el VI. A su vez el nivel elevado de troponina I fue un predictor independiente de la formación de trombo VI. En cambio, troponina I <10 o la presencia de balonización en otras regiones de la pared del VI no se acompañaron de trombo.

No existen guías para el tratamiento del síndrome de Takotsubo. Inicialmente se manejan como un SCA.

En relación al tratamiento anticoagulante, hay pocos datos provenientes de registros y carecemos de estudios aleatorizados. La evidencia para el uso de anticoagulantes es de baja calidad y basada en recomendaciones de expertos. No se recomienda la anticoagulación de rutina.

- La ESC recomienda heparina seguida por AVK por al menos 3 meses en presencia de trombo en VI. Luego de los 3 meses se sugiere evaluación clínica y ecocardiográfica para documentar la resolución del trombo y la recuperación de la función del VI tras lo cual podrá suspender ACO.

- El BCHS recomienda anticoagulación a largo plazo en pacientes que tuvieron embolismo

- La anticoagulación profiláctica debería considerarse en pacientes con FA, pacientes de alto riesgo (al menos uno de: edad >75 años, inestabilidad hemodinámica, FEY $<35\%$ o regurgitación mitral moderada/severa) y en casos donde el eco muestre balonización de la punta del VI, aumento de troponina I y ST persistentemente elevado

- Excepcionalmente se ha utilizado la cirugía en trombos de gran tamaño e inestables a pesar de una anticoagulación adecuada.

Bibliografía

- Jung H, Yang PS. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Nationwide Cohort Study. *Chest*. 2019 Feb; 155 (2): 354-363.
- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, SharkeyKeigo D et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome: Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *European Heart Journal*. 2018; 39: 2032–2046.
- Santoro, F, Stiermaier T, Tarantino N, De Gennaro L et al. Left Ventricular Thrombi in Takotsubo Syndrome: Incidence, Predictors, and Management: Results From the GEIST (German Italian Stress Cardiomyopathy) Registry. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006990.
- McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the diagnosis and treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-847.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-239.
- Kim E, Ozonoff A, Hylek EM et al. Predicting outcomes among patients with atrial fibrillation and heart failure receiving anticoagulation with warfarin. *Thromb Haemost*. 2015;114:70-7.
- Zeitler EP, Eapen ZJ. Anticoagulation and heart failure: a review. *Journal of atrial fibrillation*. 2015;8: 31-8.
- Subahi A et al: Isolated left ventricular non-compaction and recurrent strokes: to anticoagulated or not to anticoagulated, that is the question. *BMJ Case Rep*. 2017. 2017-220954.
- Finsterer J, Stöllberger C. Primary prophylactic anticoagulation is mandatory if noncompaction is associated with atrial fibrillation or heart failure. *Int J Cardiol*. 2015;184:268-9.
- Goud A, Padmanabhan S. A rare form of cardiomyopathy: left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *J Community Hosp Internal Med Perspect*. 2016;6:29888.
- Mandaliya R et al: Left Ventricular Non-Compaction Syndrome Misdiagnosed as Dilated Cardiomyopathy on Several Occasions, Presenting With Recurrent Stroke. *Cardiol Res*. 2014;5(1):42-47.
- Elliott P. The new European Society of Cardiology guidelines on hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2015;101:506-8.
- Lewey J, Haythe J. Cardiomyopathy in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2014;38:309-17.
- Gulsin G, Serna S, Morris C, Taher A, Loke I. Takotsubo cardiomyopathy with left ventricular thrombus presenting as critical limb ischaemia. *Oxf Med Case Reports*. 2016;8:195-198.
- El-Battrawy I, Behnes M, Hillenbrand D et al. Prevalence, clinical characteristics and predictors of patients with thromboembolic events in Takotsubo cardiomyopathy. *Clin Med Insights Cardiol*.
- Shantsila E, Lip GY. Antiplatelet versus anticoagulation treatment for patients with heart failure in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 15;9:CD003333.

Anticoagulación en prótesis valvulares cardíacas



Coordinador:

Rossi, Andrea
arossi@ffavaloro.org

Autores:

Etchevarría, Laura
Turdó, Karina

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Índice

Introducción	287
Anticoagulación en el post operatorio de remplazo valvular.....	287
Riesgo hemorrágico	287
Riesgo tromboembólico.....	288
Remplazos valvulares biológicos.....	289
Intensidad de anticoagulación.....	291
Asociación con antiagregantes plaquetarios	292
Válvulas mecánicas y embarazo	292
Conducta ante endocarditis	293
Nuevos anticoagulantes orales	294
Bibliografía	295

Introducción

El riesgo de eventos tromboembólicos por año sin terapia antitrombótica luego de un remplazo valvular varía según el tipo de válvula implantada (biológica o mecánica) y de la posición anatómica (tricúspide, mitral o aórtica). En las válvulas biológicas es del 0,5-1% en posición aórtica, 1-3% en posición mitral y en prótesis mecánicas, 5-14% en aórticas, 23% en mitrales y > de 50% en remplazos múltiples. La cirugía de la válvula tricúspide no es frecuente, siendo la plástica valvular más común que el remplazo, por lo que la estadística es escasa y se estima un porcentaje de eventos similares a las válvulas mitrales.

Dado el riesgo tromboembólico, los pacientes con prótesis mecánicas necesitan recibir tratamiento con dicumarínicos de por vida. Las complicaciones trombóticas por los remplazos y las hemorrágicas por el tratamiento, son las más frecuentes en este grupo de pacientes.

Anticoagulación en el post operatorio de remplazo valvular

Luego de un remplazo valvular los pacientes tienen mayor riesgo de sangrado durante las primeras 48 horas producto de la hipotermia, la acidosis, la respuesta inflamatoria, la hemodilución, el consumo de los factores, la plaquetopenia con disfunción plaquetaria y la hiperfibrinólisis. A las 12 hs. del post operatorio, siempre que el coagulograma con recuento de plaquetas y el débito hemorrágico por los drenajes lo permita (< de 50 ml), se inicia heparina de bajo peso molecular (HBPM) o estándar (HNF) dependiendo de la función renal, en dosis bajas, como las utilizadas para profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa. Entre las 24-48 hs. se aumenta la heparina, siempre por debajo de la dosis terapéutica (Grado 2C) para minimizar el riesgo de sangrado post operatorio. Se aconseja mantener esta dosis hasta el retiro de los drenajes, que ocurre generalmente a las 48-72 hs. de la cirugía. A partir de aquí se administran dosis terapéuticas de heparina, HBPM 1 mg/kg cada 12 hs. o HNF 200 UI/ kg cada 12 hs., en este último caso se usa habitualmente la heparina cálcica de administración subcutánea. Se administra heparina hasta el retiro de los cables del marcapasos transitorio (habitualmente a las 72 hs.) momento en que se inician los dicumarínicos (warfarina o acenocumarol). Si bien los mismos se podrían iniciar el día +1 o +2, dado que no se observa mayor hemorragia por administración precoz luego de una cirugía, teniendo en cuenta el retraso en el inicio de la acción, conviene mantener un consenso al respecto con los cirujanos cardiovasculares.

Riesgo hemorrágico

Es la consecuencia del tratamiento anticoagulante.

Antes de decidir el implante de una válvula mecánica es crucial estimar el riesgo individual de sangrado, que nos permite definir, en la mayoría de los casos, el tipo de válvula a remplazar.

Contamos con varias escalas para predecir estos eventos, pero la mayoría se refieren a pacientes con FA. Así, la edad > 75 años, antecedentes de ACV, sangrado gastrointestinal, anemia, enfermedad hepática, insuficiencia renal crónica, IAM reciente, HTA > 160 mm Hg y la plaquetopenia han sido asociados con eventos de sangrado mayor.

Los factores fármaco-genéticos también tienen influencia en el riesgo, en particular, los polimorfismos del citocromo P450, alelos CYP2C9*2 y CYP2C9*3. Los individuos portadores de los mismos requieren dosis muy bajas de warfarina. La variación en los genes que codifican la enzima vitamina K-epóxido reductasa (VKORC1) ha sido asociada a mayor sangrado, dado que confiere más susceptibilidad a la acción de la warfarina sobre esta enzima.

En general un buen interrogatorio más un coagulograma basal (que incluya TT) con recuento de plaquetas son suficientes para poder clasificar al paciente en riesgo de sangrado alto o bajo; por lo tanto no se recomienda indicar estudios exhaustivos de hemostasia antes de una cirugía cardiovascular.

La complicación hemorrágica menor es frecuente en los pacientes bajo tratamiento anticoagulante. Se estima en un 10%, pero se presume que el porcentaje está subestimado. Por el contrario, la hemorragia mayor en estos pacientes es 1-2 % por año.

El riesgo de sangrado aumenta considerablemente cuando el RIN es > 4.5 y aumenta exponencialmente por arriba de 6.

Con RIN < 10 y en ausencia de hemorragia, la sola interrupción de la anticoagulación es suficiente para retornar al RIN deseado; sólo en pacientes con alto riesgo de sangrado se debe considerar dosis bajas de vitamina K (1-2 mg) vía oral.

Con RIN > 10, se sugiere administrar vitamina K en dosis más altas (3-5 mg) vía oral o IV.

El sangrado intracraneano generalmente es el más grave (0,5-1 %/año) con una mortalidad mayor al 50%. Las consecuencias neurológicas dependerán de su magnitud. Se pueden observar hematomas subdurales o hemorragias parenquimatosas cerebrales, como hematomas lobares, hemorragia aneurismática o la transformación hemorrágica de un infarto cerebral que no siempre requiere la suspensión de la terapia, cuando se trata, por ej., de “puntillado” hemorrágico. En la mayoría de los casos hay que revertir el efecto de los ACO. A veces con la simple reversión y observación es suficiente, en otras el tratamiento es quirúrgico. La discontinuación temporaria de la warfarina por 1-2 semanas parece ser relativamente segura.

Si el sangrado compromete la vida, independientemente de la localización, se deben transfundir hemocomponentes (glóbulos rojos, plasma fresco congelado), concentrado de factores, vitamina K EV y eventualmente rFVIIa, aunque para este último no existe evidencia suficiente. La decisión de cuándo restablecer la terapia anticoagulante sigue siendo un dilema y una tarea multidisciplinaria, donde luego de discutir los riesgos, informarlos al paciente y a la familia, hay que consensuar entre los diferentes especialistas la introducción de la misma. En el caso de la hemorragia cerebral, esto se hace generalmente a las 2-3 semanas del evento, dependiendo del motivo que la generó y el riesgo embólico del paciente. En los pacientes de alto riesgo embólico, con hemorragia intracerebral pequeña y “controlada” se puede reiniciar luego de 1 semana del sangrado. En el caso de un traumatismo se reanudará el tratamiento dicumarínico del mismo modo en que el paciente venía recibiendo, pero si el sangrado fue espontáneo se recomendará un RIN menor.

Si se trata de una hemorragia digestiva y el sangrado se pudo solucionar por vía endoscópica, se restaurará la terapia anticoagulante dentro de la semana del evento dependiendo del riesgo embólico y de resangrado.

Riesgo tromboembólico

Es la complicación de las prótesis mecánicas.

El porcentaje anual relativo bajo de sangrado mayor (1-2%) con dicumarínicos favorece la colocación de válvulas mecánicas. Esto implica un riesgo tromboembólico importante que disminuye significativamente con la terapia anticoagulante. Las válvulas mecánicas tienen un potencial trombótico significativamente mayor que las biológicas. Existen 3 tipos de válvulas mecánicas típicas, la *caged-ball* (jaula-bola o jaula-disco) muy trombogénica, la *tilting-disk* (un disco inclinado) con riesgo intermedio y las *bileaflet* (2 discos o bivalva) con menor riesgo. Las 2 primeras ya no se colocan.

El número de eventos está directamente relacionado a la posición de la válvula. La incidencia de embolia mayor definida cuando causa muerte, provoca un déficit neurológico invalidante o residual, o lleva a una isquemia periférica que requiere cirugía se estima en un 4 % por año con válvulas mecánicas. La terapia con AAS disminuye el riesgo a 2,2 % por año y con dicumarínicos a 1 % por año, incluyendo válvulas aórticas y mitrales mecánicas.

La trombosis valvular es otra de las complicaciones de estas válvulas y también está directamente relacionada al tipo y posición. Puede provocar descompensación hemodinámica y requiere en algunos casos de terapia trombolítica, terapia quirúrgica o simple observación con intensificación del tratamiento anticoagulante. Las terapias fibrinolíticas o quirúrgicas, cuando existe descompensación hemodinámica, continúan siendo un desafío. La mortalidad quirúrgica en la urgencia es muy alta (17- 40%). En un estudio, publicado por Mankad S et al (*Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2012) sobre pacientes a los que se les administró tratamiento fibrinolítico se observó mejoría hemodinámica en el 71% de los casos, aunque el 33% requirió más de un curso de fibrinólisis. La mortalidad fue del 12%, con 5% de complicaciones hemorrágicas y 15% de eventos embólicos.

Los predictores importantes de complicaciones son: la clase funcional NYHA (*New York Heart Association*), la presencia de shock, taquicardia sinusal, hipotensión, historia previa de ACV, la extensión del trombo sobre el anillo valvular y el área del trombo. Los factores predictores independientes de complicaciones son: el área del trombo por ETE y ACV previo. Un área <0,8 cm² identifica pacientes de bajo riesgo para complicaciones de trombolisis, independientemente de la clase funcional NYHA. Teniendo en cuenta estos lineamientos, la AAC/AHA y la ACCP realizaron las siguientes recomendaciones:

1) trombosis en válvula izquierda con clase funcional NYHA III-IV o gran trombo, se sugiere cirugía a la brevedad (Grado 2C).

2) trombosis en válvula izquierda con clase funcional II-III-IV con pequeño o gran trombo, si el

paciente tiene alto riesgo quirúrgico o la cirugía no es viable, se debe considerar la terapia trombolítica (Grado 2C).

3) trombosis en válvula izquierda con clase funcional I-II, con pequeño trombo (área <0,8 cm²), la terapia fibrinolítica está recomendada, alternativamente se debe considerar la HNF (Grado 2C).

4) trombosis en válvula derecha con clase funcional III-IV o gran trombo, se sugiere terapia trombolítica, baja incidencia de embolismo (Grado 2C).

Luego de la terapia fibrinolítica se debe iniciar terapia con HNF y continuarla hasta 24-48 horas después de haber obtenido un RIN terapéutico. Si el paciente presentó la trombosis en rango óptimo de ACO se sugiere llevar el RIN a 2.5-3.5 para prótesis aórticas y 3.0-4.0 en válvulas mitrales o tricúspides y adicionar AAS. En caso contrario, se recomienda alcanzar el rango estándar deseado y adicionar AAS.

Anticoagulación en reemplazos valvulares biológicos

La mayor ventaja de las válvulas biológicas es la baja tasa de tromboembolismo 1 a 3% en las mitrales que baja a 0,5 a 1% en 1 posición aórtica es por ello que muchos de estos pacientes con reemplazos valvulares con bioprótesis aórticas y mitrales no requerirán anticoagulación a largo plazo. Pero se describe incremento del accidente cerebrovascular en posoperatorio temprano dentro de los 90 hasta 180 días (período que lleva la completa endotelización de la bioprótesis). El riesgo de accidente cerebrovascular y la tasa de mortalidad son más bajas en pacientes que son anticoagulados por al menos 6 meses en comparación con los que no recibieron dicho tratamiento. El beneficio potencial de la anticoagulación debe ser balanceada en relación al riesgo de sangrado (Grado IIa/B-NR)

La ACC/AHA/ESC recomiendan la anticoagulación RIN diana 2,5 en pacientes que reciben implantes con bioprótesis aórticas (Grado II a) y mitrales (Grado IIa) con extensión de la duración de la anticoagulación, incluso hasta 6 meses, en el caso de la ACC/AHA (Grado IIa/B-NR). El ACCP (*Chest* 2012), último publicado, recomienda sólo anticoagulación por 3 meses en válvulas mitrales biológicas (Grado 2C) pero esta publicación es anterior a los estudios observacionales que sugieren el beneficio de ACO en válvulas aórticas sin un aumento significativo del sangrado.

La anticoagulación para bioprótesis también está avalada por lo reportes de pacientes con trombosis de reemplazos valvulares mitrales y aórticos biológicos, fenómeno que puede evitarse y revertirse con la anticoagulación con dicumarínicos, (JACC 2017).

Si bien las posiciones aórtica y mitral son las más frecuentes en caso de reemplazo valvular tricuspídeo o pulmonar (en estos casos con menos evidencia publicada) parece prudente utilizar ACO durante 3 meses.

Para los pacientes con indicación concurrente de anticoagulación (FA) las opciones incluyen AVK o DOACS pasadas las primeras 8 a 12 semanas. Las evidencias surgen del estudio RIVER que comparo rivaroxabán 20 mg día versus warfarina rin 2 a 3 en pacientes con reemplazo valvular mitral biológico y FA donde se observó igual sangrado mayor, y menor incidencia de accidente cerebrovascular en la rama rivaroxabán (0,6 vs 2,4) ESC FA DOACS 2021

Luego se recomienda aspirina 75 a 100 mg día (Grado 2a) no obstante no hay consenso de la duración de este tratamiento en esta población.

En pacientes con válvulas biológicas, el ACCP, ACC/AHA 2020 recomienda aspirina 100 mg/día después de 3 meses del tratamiento con dicumarínicos y continuarla indefinidamente (Grado 2 a ACC/AAC 2020).

La ESC recomienda dicumarínicos o AAS 100 mg durante 3 meses y no sugiere continuarlos pasado este tiempo (Clase IIa) en los pacientes cuya indicación es solo la bioprótesis.

No obstante teniendo en cuenta que se trata de pacientes añosos (> 65 años) y que en su mayoría tienen otros factores de riesgo cardiovascular (DBT/HTA/DLP) y aplicando las recomendaciones de la ACCP, parece conveniente cuando suspenden ACO a los 3 meses que continúen con AAS 100 mg/día.

En bioprótesis tricuspídeas se recomienda anticoagulación con dicumarínicos durante al menos 3 meses.

Reemplazo valvular aórtico transcater

La TAVR (reemplazo valvular aórtico transcater, también conocida como TAVI por su sigla en inglés), es una prótesis biológica montada sobre un soporte metálico expandible que se inserta transcutáneamente dentro de la válvula aórtica nativa con estenosis. En estudios iniciales randomizados controlados fase III de

TAVR se incluyó terapia antiplaquetaria dual (adoptado de los estudios de PCI) con aspirina y clopidogrel durante los primeros 3 a 6 meses para minimizar el riesgo de tromboembolismo.

Las guías de la ACC/AHA/*Society Thoracic Surgeons*/ recomienda aspirina 100 mg de por vida (Grado 2C) asociado a clopidogrel 75 mg (Grado 2b) y ACO por 3 a 6 meses en pacientes con bajo riesgo de sangrado (Grado 2b) Esta última estrategia avalada por estudios donde se observó en TAVR multicorte mayor trombosis valvular en quienes recibían antiagregación, pero no en quienes recibían anticoagulación, aunque no se ha establecido la relevancia de la trombosis subclínica .

Las guías ESC / EACTS de 2017 recomenbaban para pacientes sometidos solo a TAVR antiagregación con doble terapia - aspirina en dosis bajas más clopidogrel- por 3–6 meses después del TAVR, seguido de tratamiento antiplaquetario único de por vida (Grado 2 a), pero en la actualización de estas guías 2021, en el grupo de pacientes recomiendan antiagregacion con una sola droa (aspirina o clopidogrel)

El estudio POPular TAVR RCT (cohorte A) demostró que la AAS sola reduce el sangrado cuando se compara con AAS + clopidogrel mientras que el *composite* muerte cardiovascular (accidente cerebrovascular o IAM) para AAS sola no fue inferior a AAS+ clopidogrel con P 0,004 para la no inferioridad. Esto también fue observado en el estudio BRAVO 3 y en otros pequeños ensayos, revisiones y metaanálisis actuales por lo que las guías recientes de ESC 2021 y ACC/AHA 2020 prefieren la dosis baja de AAS sobre la AAS + clopidogrel para pacientes post TAVR sin otra indicación de anticoagulación (2a, B-R).

En los pacientes TAVR y con *stents* coronarios si el riesgo de sangrado es alto se sugiere que la doble antiagregación AAS + Clopidogrel se acorte a 1 a 3 meses en coronarios crónicos y de 3 a 6 meses en los coronarios agudos luego pasar a monoterapia (ESC 2021).

Cuando el paciente tiene indicación de anticoagulación oral (FA) se prefiere los AVK o los DOACS solos, pero faltan datos que confirmen la mayor eficacia de uno sobre el otro.

En pacientes anticoagulados y *stent* coronario si el riesgo de sangrado es alto se recomienda acortar la duración del tratamiento con clopidogrel a 1 a 3 meses en síndromes coronarios crónicos y de 3 a 6 meses en los coronarios agudos; siempre consensuado con el equipo de cardiología ESC 2021.

Tabla: recomendaciones de terapia antitrombótica en prótesis valvulares

	ACC AHA 2020	ESC 2021
TAVR FA Pacientes con indicación de ACO	AVK (3 a 6 meses) luego DOACs si corresponde	ACO*
TAVR Pacientes sin indicación de ACO	*SAPT (A) *AAS +clopidogrel o AVK RIN 2,5 (3 a 6 meses en bajo riesgo de sangrado) #Extendido con AAS	SAPT A (o C) También extendido

SAPT (tratamiento antiplaquetario simple) A aspirina, C clopidogrel

*ACO anticoagulación oral *(no evidencia de uso de DOACS sobre AVK en TAVR y FA), AVK inhibidores vitamina K*

	Indicación de ACO	Sin indicación de ACO
TAVR + <i>stent</i> coronario* Agudos alto riesgo, múltiples (alto riesgo de sangrado)	*C (3 a 6 meses) luego A? DAPT A+C (3 a 6 meses) luego A?	DAPT A+C (3 a 6 meses) luego SAPT?
TAVR + <i>stent</i> coronario Crónicos Alto riesgo de sangrado	C (1 a 3 meses) luego A?	DAPT (A+C) 1 a 3 meses luego SAPT?

TAVR y síndromes coronarios, ESC TAVR 2021- DAPT (tratamiento antiagregante doble)

Con respecto a los **homoinjertos** obtenidos de donantes cadavéricos o de las ablaciones de receptores de trasplante cardíaco, constituyen la mejor opción para el remplazo valvular en pacientes con endocarditis infecciosa. No requieren tratamiento anticoagulante y sólo por paralelismo con las válvulas aórticas biológicas se sugiere aspirina por 3 meses. En el caso de la **cirugía de Ross** (autoinjerto pulmonar en posición

aortica) no existe bibliografía que avale el uso de aspirina, no obstante muchos cirujanos cardiovasculares la sugieren durante 3 meses, dado la cantidad de suturas quirúrgicas que lleva la misma.

En las **reparaciones valvulares** mitrales o tricuspídea se recomienda anticoagulación con dicumarínicos con RIN diana 2,5 por 3 meses seguido de aspirina de 50 a 100 mg por día (Clase IIa, Nivel C)

En las reparaciones valvulares aórticas se sugiere aspirina 50 a 100 mg por día.

La recomendación de anticoagulación temprana luego de la reparación de la válvula mitral es similar a la de 2014 AHA/ACC así como a la de ESC de 2012 pero difiere la novena guía ACCP 2012, que sugería aspirina.

Para **enfermedad valvular reumática** con **RS** y diámetro de aurícula izquierda (AI) > 55 mm se sugiere dicumarínicos (**Grado 2C**). En caso de que la AI sea < 55 mm y el paciente no tenga antecedentes de ACV, trombo o contraste espontáneo en aurícula izquierda no se recomienda ni anticoagulación ni aspirina (**Grado 2C**).

Tabla: recomendaciones de terapia antitrombótica en prótesis valvulares

		Aórtica RIN	Mitral RIN
A C C / A H A	Prótesis mecánica + bajo riesgo de sangrado	2.5 2.5 + AAS	3.0 3.0 + AAS
	Bioprótesis	2.5 (3-6 meses) Luego AAS	2.5 (3 meses) Luego AAS
	Reparación valvular	AAS	2.5 (3-6 meses) Luego AAS
E S C	Prótesis mecánica Bajo riesgo trombó + factores de riesgo (FA, Fey <35%, ACV previo)	2.5 3.0	3.0 3.0
	Riesgo intermedio + Factores de riesgo	3.0 3.5	3.5 3.5
	Alto riesgo trombótico (Starr Ed, Bjork Shiley) + factores de riesgo	3.0 3.5	3.5 4.0
	Bioprótesis	2.5 (3 meses)	2.5 (3 meses)

Adaptado de Guías de ACC/AHA y ESC

Las diferentes guías para terapia antitrombótica, ACC/AHA, ACCP y ESC en pacientes con prótesis valvulares coinciden en varios aspectos y difieren en otros, según el tipo de válvula implantada y las características de los pacientes.

Intensidad de anticoagulantes en remplazos valvulares mecánicos

Todos los pacientes con válvulas protésicas mecánicas deben recibir anticoagulación oral de por vida (Grado 1C); en el post-quirúrgico inmediato debe utilizarse heparina de bajo peso molecular hasta lograr un RIN terapéutico durante 2 días consecutivos con anticoagulantes orales (Grado 2C).

Para las prótesis valvulares tipo: St. Jude Medical bidisco, debe lograrse un RIN de 2,5 (rango entre 2,0-3,0) (Grado 1A). En las prótesis bidisco y disco basculante en posición mitral y en prótesis bidisco aórticas con fibrilación auricular, se recomienda RIN: 3,0 (rango 2,5-3,5).

Para pacientes con prótesis valvulares aórticas bidisco tipo On.X sin otro factor de riesgo para tromboembolismo se sugiere RIN 2 a 3 durante los primeros 3 meses de la cirugía luego RIN 1,5 a 2 más AAS 75-100 mg. Las mismas válvulas en posición mitral RIN: 2,5-3,5.

Para pacientes con prótesis valvulares mecánicas tricuspídeas se sugiere anticoagulación con dicumarínicos RIN diana 3.

Localización de la válvula mecánica	RIN diana y rango
Pulmonar	2,5 (2 a 3)
Tricúspide	3 (2,5 a 3,5)
Pulmonar + tricúspide	3 (2,5 a 3,5)
Aórtica + mitral	3 (2,5 a 3,5)

Remplazos valvulares y terapia antiagregante

• Válvulas protésicas mecánicas:

El agregado de con aspirina a dosis de 80-100 mg/día a la anticoagulación está recomendado en pacientes con válvulas en posición mitral de tipo bidisco o disco basculante con fibrilación auricular (**Grado 2C**). La ESC 2017 (GradoIIb), recomienda aspirina (75 a 100 mg día) junto con la anticoagulación oral en todos los pacientes con prótesis valvulares mecánicas, la AHA/ACC 2020 sólo si el riesgo de sangrado es bajo (ya que en revisiones recientes se ha observado aumento de sangrado mayor). En los análisis realizados se encuentra evidencia de alta calidad respecto a la reducción significativa de los eventos tromboembólicos, y evidencia de moderada calidad de respecto al incremento moderado de sangrados mayores con el tratamiento combinado por lo que se sugiere individualizar esta estrategia.

En las prótesis con riesgo tromboembólico elevado -según la localización, el modelo de la válvula, la presencia de eventos tromboembólicos previos o trombofilias-, la asociación de bajas dosis de aspirina (100 mg/día) es bien tolerada, reduce los eventos embólicos (**Grado 2A**).

Además debe asociarse aspirina 100 mg/día, ante la presencia de eventos trombóticos bajo tratamiento anticoagulante y en pacientes con enfermedad coronaria o vascular (**Grado 1C**).

La ACCP recomienda asociar aspirina en todos los pacientes con válvulas mecánicas con riesgo bajo de sangrado (**Grado 2C**). No están recomendadas dosis de aspirina mayores a 500 mg/día.

En pacientes con válvulas mecánicas que fueron sometidos a angioplastia coronaria y requerirían la doble terapia antiagregante se recomienda dicumarínicos + clopidogrel, durante 1 mes en *stent* sin droga y 3 o 6 meses en *stent* con droga, dependiendo de la droga del *stent*. Luego de este período suspender el clopidogrel y pasar a dicumarínicos + aspirina. En casos de riesgo coronario muy alto o *stents* múltiples colocados de forma consecutiva, los pacientes reciben triple esquema (dicumarínicos + aspirina + clopidogrel) durante el tiempo recomendado anteriormente y consensuado con el cardiólogo.

Durante el triple esquema debe realizarse un control estricto del RIN el cual debería mantenerse en el límite inferior de su rango.

Debería evitarse el uso de prasugrel o ticagrelor como parte del triple esquema.

• Válvulas protésicas biológicas

En pacientes con remplazo mitral biológico y con procesos trombóticos por enfermedad vascular o coronaria o que además fueron sometidos cirugía de *by pass* coronario se recomienda sumar aspirina 100 mg/día al tratamiento anticoagulante.

Válvulas mecánicas y embarazo

En estas pacientes el riesgo de sufrir complicaciones tromboembólicas es mayor, debido a que el embarazo predispone a un estado de hipercoagulabilidad, aumenta el gasto cardíaco, retiene agua y sodio, provocando alteraciones de la enfermedad cardíaca existente.

En trabajos recientes y teniendo en cuenta el estudio ROPAC, que estudió mujeres embarazadas con válvulas mecánicas, las complicaciones maternas, fetales y materno-fetales, deben considerarse y discutiarse con la paciente para el manejo anticoagulante. La presencia de embarazo en mujeres con válvulas protésicas mecánicas es un factor de mal pronóstico por si mismo. Otros factores son el sitio de la válvula sustituida (mitral, aórtica o doble), la dosis de warfarina (<5 mg o >5 mg), y el tipo de anticoagulante que se utilizó en el primer trimestre.

La anticoagulación en las pacientes en edad reproductiva con prótesis mecánicas debe ser equilibrada para prevenir el riesgo teratogénico (4-7%), toxicidad fetal y hemorragias.

Si bien los dicumarínicos demuestran mejor protección antitrombótica valvular en la madre, también se

observa mayor riesgo de embriopatía, malformaciones fetales, pérdida fetal y complicaciones hemorrágicas (cruzan la placenta). Con respecto a la HBPM se asocia con un riesgo alto de trombosis valvular, quizás por niveles de antiXa subóptimos o falta de adherencia, pero es el tratamiento de menor riesgo fetal (no cruza la placenta).

Las guías recomiendan: durante el 1er. trimestre, si la dosis de dicumarínicos es baja (menos de 5 mg de warfarina o menos de 2 mg de acenocumarol) se podría continuarlos (IIaC) con controles cada 2 semanas o HBPM entre la semana 5 y 12 si se prioriza el riesgo fetal sobre el materno (teniendo en cuenta la preferencia de la madre); en caso de dosis mayores de AVK se sugiere HBPM entre semana 5 y 12, en 2 dosis diarias con ajuste según pico de antiXa 0.8-1.2 IU/ml, en aórticas y 1.0-1.2 IU/ml, en mitrales y válvulas derechas (IIaC). Si es la preferencia de la paciente luego de discutir riesgos y beneficios rotar a HBPM o HNF siempre a dosis ajustadas. En el 2° y 3er. trimestre, se prefieren utilización de anticoagulantes orales, como la opción más segura para la madre hasta la semana 36 con control cercano (IC), y luego HBPM/HNF periparto (IC)

Si la madre decide evitar el riesgo fetal asociado con la terapia con AVK, se sugiere HBPM a dosis terapéuticas, con los mismos ajustes que se indican en 1er trimestre.

El parto debe ser planificado y la cesárea es de preferencia cuando el riesgo de trombosis valvular es alto y de elección cuando se inicia mientras la paciente todavía recibe AVK (donde también se indica reversión previa). La última dosis de HBPM debe ser administrada 24 hs. antes de la planificación del parto o cesárea. Solo en pacientes de muy alto riesgo embólico se rotará a HNF hasta 4-6 hs. antes de la anestesia epidural. En las pacientes de bajo riesgo embólico (reemplazos aórticos < 5 %/año) puede utilizarse HBPM durante todo el embarazo; todas estas recomendaciones presentan un grado de evidencia nivel C, dado que no queda claro que algún régimen sea superior a otro, y muchas veces se basa en la experiencia del médico o en aspectos económicos.

Si bien las guías no se ponen de acuerdo con respecto al uso de aspirina, parece estar justificado en las pacientes de alto riesgo embólico (> de 10 % por año).

Es muy importante controlar semanalmente el nivel de la HBPM para mantener un pico de factor anti-Xa, según lo detallado entre las 4-6 horas de su administración, y un valle mayor o igual a 0.6 IU/ml, ya que las HBPM tienen una depuración renal acelerada durante el embarazo y se describieron trombosis valvulares con niveles pico adecuados (pero la evidencia de esto último es limitada).

Endocarditis (EI) y anticoagulación

En esta situación tan particular, el manejo de la anticoagulación requiere una evaluación minuciosa y personalizada, y las recomendaciones existentes varían en cada situación clínica, debido a la poca evidencia. El diagnóstico de endocarditis de válvula nativa no es una indicación en sí misma para iniciar anticoagulación. Los datos limitados disponibles sugieren que ni la terapia anticoagulante ni la aspirina reducen el riesgo de embolia en pacientes con EI. Por lo tanto, no están indicadas para reducir el riesgo de complicaciones tromboembólicas en la EI. Algunos expertos sostienen que la incidencia de ACV isquémico con transformación hemorrágica complicando a pacientes con endocarditis infecciosa anticoagulados está sobrestimada. Aunque el riesgo de recurrencia temprana es de 1% a 3% en la endocarditis en general, ciertamente es muy superior en los pacientes con prótesis valvulares. La incertidumbre es si la suspensión de la anticoagulación aumenta el riesgo trombótico sobre las válvulas y su posterior embolización. La anticoagulación con la finalidad de prevenir el ACV isquémico no se recomienda en pacientes con diagnóstico reciente de endocarditis bacteriana.

El equilibrio entre los defensores o retractores de la anticoagulación, depende de múltiples factores, como tamaño de la vegetación o su movilidad, la localización, la virulencia del germen, o la presencia de transformación hemorrágica.

Existe poca evidencia que indique que la anticoagulación disminuye el riesgo de embolización en pacientes con válvulas protésicas, pero los datos son contradictorios.

En conclusión cuando un paciente ingresa con diagnóstico de endocarditis infecciosa, como primera medida se discontinúa el tratamiento anticoagulante, si el paciente está estable sin signos neurológicos y muchas veces sólo con hemocultivos positivos con vegetaciones no detectables por ecocardiograma transesofágico, a las 48 horas puede reiniciarse.

AHA	ESC	ACCP
Discontinuar todas las formas de anticoagulación en pacientes con endocarditis infecciosa con válvulas mecánicas que han experimentado un evento embólico en SNC por lo menos durante 2 semanas.	En pacientes con hemorragia intracraneal y válvulas mecánicas, la HBPM o la HNF, debieran iniciarse tan pronto como sea posible después de una intensa discusión multidisciplinaria	En pacientes con válvulas protésicas que estén bajo tratamiento anticoagulante y desarrollen endocarditis infecciosa, se sugiere discontinuar la anticoagulación en el momento de la presentación inicial, hasta que quede claro que no se requieren procedimientos invasivos y el paciente se ha estabilizado, sin signos de compromiso del SNC. Cuando el paciente se considera estable sin contraindicaciones o complicaciones neurológicas, se sugiere restaurar la terapia anticoagulante.

Adaptación Guías AHA/ESC/ACCP: endocarditis infecciosa

Nuevos anticoagulantes orales

La terapia anticoagulante oral con inhibidores directos de la trombina o con anti-Xa no debe utilizarse en pacientes con prótesis valvulares mecánicas (Nivel de evidencia: B).

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos sólo ha aprobado los AOAD (dabigatrán, apixabán, y rivaroxabán) para la profilaxis de cardioembolismo en pacientes con FA no valvular y para profilaxis y tratamiento de TEV.

Varios informes de casos han demostrado trombosis en las válvulas cardíacas mecánicas a pesar de terapéutica con dabigatrán en dosis mayores que en FA y monitorizadas. El ensayo RE-ALIGN (estudio randomizado de fase II para evaluar la seguridad y farmacocinética del dabigatrán etexilate en pacientes después de remplazo valvular mecánico) se detuvo prematuramente por las excesivas complicaciones trombóticas en la rama de dabigatrán (5% versus 0%).

Además el sangrado mayor fue superior con dabigatrán (4%) versus 2% en la rama de warfarina.

El estudio ARISTOTLE (compara apixabán vs warfarina) analizó un subgrupo de pacientes con antecedentes de remplazos valvulares con implantes de válvulas biológicas observándose una ventaja por sobre la warfarina, lo que no se reflejó en pacientes con válvulas cardíacas protésicas mecánicas; donde se ha contraindicado su uso.

La FDA ha emitido una contraindicación específica para el uso de este producto en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas. para prótesis biológicas sin otra indicación de anticoagulación

En pacientes con remplazo valvular aórtico biológico, que requieren anticoagulación por la FA, los DOACS son una opción válida post cirugía pasadas 12 semanas. ESC NOACS FA 2021 también son una opción en TAVR y FA donde probablemente haya una ventaja con el uso de DOACS pero son estudios pequeños y observacionales y se están llevando a cabo estudios prospectivos para contestar este interrogante, ATLANTIS apixabán, ENVISAGE TAVI edoxabán

En el contexto TAVR sin FA los DOACS el estudio GALILEO que comparó rivaroxabán 10 mg + AAS vs clopidogrel + AAS se detuvo prematuramente por cuestiones de seguridad, mayor sangrado en la rama rivaroxabán)

Por lo cual los DOACS no tienen aval científico para su utilización en este escenario.

Bibliografía

- Whitlock RP, Sun JC, Frenes SE et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Valvular Disease. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. 2012; 141 (2) (Suppl): e576S-e600S.
- Lung Bernard, Rodés Cabus Josep. The optimal management of anti-thrombotic therapy after valve replacement: certainties and uncertainties. *Eur Heart Journal*. 2014; 35, (42): 2942-9.
- Del Trigo M, Muñoz García A, Wijeyesundera H, Nombela Franco L, Cheema A et al. Incidence, Timing, and Predictors of Valve Hemodynamic Deterioration After Transcatheter Aortic Valve Replacement. Multicenter Registry. *JACC*. 2016; 67, (6): 644-55.
- Makkar R R, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty K F, Kofoed O et al. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2015-24.
- Singh Randhawa M et al. Can patients with infectious endocarditis be safely anticoagulated? *Cleveland Clin J Med*. 2016; 83, (3): 169-171.
- Xu Z, Wanz ZP, Yin SL, Liu LJ, Zhang X. Is low anticoagulation intensity more beneficial for patients with bile fret mechanical mitral valves? A meta-analysis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2016; 57, (1): 990-9.
- Eikelboom JW, Camally SJ, Bruckman M, Granger CB, Kappetein AP et al: RE-ALING Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013; 369, (13): 1206-14.
- Iris M. van Hagen et al on behalf of the ROPAC investigators and EURObservational Research Programme (EORP). *Circulation*. 2015; 132: 132-142.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for health care professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 132:1435–1486.
- Alshawabkeh L et al. Anticoagulation During Pregnancy. *JACC*. 2016; 68 (16): 1804-1813.
- Nishimura et al. 2017 AHA/ACC Valvular Heart Disease Guideline. *JACC*. 2017 Vol. 70, (2): e252-e289.
- Head et al, 2017, *ESC European Heart Journal*. 2017;38:2183-2191.
- Baumgartner et al, 2017 *ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease*. *Eur Heart Journal*. 2017;38:2739-2791.
- Zagrokek et al, 2018 *ESC Guidelines for the management of valvular heart disease during pregnancy* *Eur Heart Journal*. 2018;39:3165-3241.
- Mark P. Ranasinghe, Karlheinz Peter and James D. McFadyen, Thromboembolic and Bleeding Complications in Transcatheter Aortic Valve Implantation: Insights on Mechanisms, Prophylaxis and Therapy. *J Clin Med*. 2019, 8, 280; doi:103390/jcm8020280.
- Ten Berg J, Sibbing D, Rocca B, Van Belle E, Chevalier B, Collet JP, Dudek D, Gilard M, Gorog DA, Grapsa J, Grove EL, Lancellotti P, Petronio AS, Rubboli A, Torracca L, Vilahur G, Witkowski A, Mehilli J. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a consensus document of the ESC Working Group on Thrombosis and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), in collaboration with the ESC Council on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2021 Jun 14;42(23):2265-2269.
- Otto C et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Management of Valvular Heart Disease. *Circulation*. 2021; 143:e72-e227.

Manejo de la anticoagulación periablación y cardioversión eléctrica en fibrilación auricular

**Coordinador:**

Fondevila, Carlos
c_fondevila@hotmail.com

Autores:

Chialvo, Lucrecia
Cortés, Verónica
Sanocio, Lucrecia

Nota: los actuales coordinadores de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2019.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Índice

Introducción	299
Ablación por catéter.....	299
Complicaciones	299
Estrategias de anticoagulación	299
Antagonistas de vitamina K	299
Anticoagulantes de acción directa.....	300
Cardioversión eléctrica	301
Bibliografía	302

Abreviaturas:

ACO	anticoagulación
APX	apixabán
AOAD	anticoagulantes orales de acción directa
CHADS2	índice de riesgo embólico para fibrilación auricular no valvular
CHA2DS2 VASc	ídem
CVE	cardioversión eléctrica
DBT	dabigatrán
ETE	ecocardiograma transesofágico
HBPM	heparinas de bajo peso molecular
RVX	rivaroxabán
TCA	tiempo de coagulación activado

Introducción

LA FA es la arritmia supraventricular más común. Se caracteriza por una alteración en la contracción de la aurícula predisponiendo a un estado proinflamatorio y protrombótico a nivel auricular que se evidencia por el incremento de los complejos trombina-antitrombina y F1+2. El tromboembolismo es su complicación más temida y afecta de <1 a >12% de los pacientes, según el nivel de riesgo (índices CHADS2 y CHA2DS2VASc). En consecuencia la terapia antitrombótica (TAT) es un aspecto fundamental del cuidado de los pacientes portadores de FA. Ésta cobra especial relevancia cuando se intenta revertir la arritmia a ritmo sinusal. La reversión del ritmo puede intentarse con tratamientos farmacológicos o no farmacológicos (ablación y cardioversión eléctrica). En este capítulo nos referiremos al manejo de la terapia antitrombótica en estas dos últimas situaciones clínicas.

Ablación

La ablación por catéter de radiofrecuencia es una opción efectiva de tratamiento para pacientes con FA sintomática refractaria a drogas. La técnica más comúnmente empleada es el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares. La complejidad del procedimiento acarrea complicaciones.

Los pacientes con FA que se someten a ablación por catéter incrementan el riesgo de eventos tromboembólicos durante, inmediatamente y en forma alejada al procedimiento, incluso semanas a meses.

Varios mecanismos se han propuesto para explicar la aparición de eventos tromboembólicos:

- formación de trombo sobre catéter o dentro del introductor con el cual se realiza la punción transeptal para acceder a la aurícula izquierda.
- daño endocárdico secundario al catéter, actuando como nido para la formación de trombo.
- atontamiento del tejido auricular.

Complicaciones de la ablación por catéter

El 5 a 7% de los pacientes sufren complicaciones severas que pueden comprometer la vida en 2 a 3%. (Tabla 1). Por ello resulta fundamental administrar un TAT adecuado que minimice las complicaciones tromboembólicas relacionadas con el procedimiento.

En la literatura existen diferentes abordajes de TAT que dependen de la experiencia de cada centro y de la tecnología disponible.

Tabla 1. Complicaciones relacionadas con la ablación por catéter en FA

Complicaciones que comprometen la vida	Muerte periprocedimiento	<0,2%
	Injuria esofágica (perforación/fístula) #	<0,5%
	ACV periprocedimiento (incluye AIT y embolismo aéreo)	<1%
	Taponamiento cardíaco	1-2%
	Estenosis de venas pulmonares	<1%
Complicaciones severas	Complicaciones vasculares	2-4%
	Parálisis persistente del nervio frénico	1-2%
	Otras severas	1%
Otras complicaciones moderadas o menores		1-2%
Significado desconocido	Embolismo cerebral asintomático (ACV silente) Exposición a radiación	5-20%

Sospechar fístula aurículoesofágica ante la triada de: fiebre sin foco + dolor retroesternal + ACV/AIT (7 a 30 días post procedimiento).

Estrategias de anticoagulación (Figura 1)

Dicumarínicos antagonistas de la vitamina K (AVK)

I. Preablación: el paciente debe estar anticoagulado durante 4 semanas previas al procedimiento manteniendo un INR 2-3 (se sugiere control semanal).

En caso de sospecha de incumplimiento, mala adherencia, TAT inadecuado o ineficiente, se debe realizar ETE para descartar la presencia de trombo auricular. Si el ETE lo evidencia, se debe contraindicar el procedimiento y posponerlo hasta lograr TAT adecuado y desaparición del trombo.

Existen dos estrategias:

- **SIN interrupción del AVK**, basados en el estudio COMPARE (estudio aleatorizado, multicéntrico en pacientes con FA no paroxística con un CHADS2 >2) que comparó la ablación con y sin interrupción de warfarina. Se observó menor tasa de TE (punto final primario) en el grupo que no discontinuó warfarina (0,25% vs 4,9%; P<0,001). Las tasas de sangrado mayor y derrame pericárdico fueron similares entre ambos grupos y hubo menos sangrado menor en el grupo que continuó warfarina (4,1% vs 22%, (p < 0,001). Cabe destacar que se utilizó ecocardiograma intracardiaco en todos los procedimientos.

- **CON suspensión del AVK**, (3 días para acenocumarol, 5 días para warfarina). Se debe rotar a enoxaparina 1 mg/kg cada 12 hs los dos días previos o cuando INR sea <2.0. Última dosis de enoxaparina, 24 hs previas al procedimiento. Si el paciente presenta riesgo elevado de TE (CHADS2 >3, prótesis mecánica en posición mitral o ACV previo) administrar enoxaparina al 50% de la dosis, 12 hs preprocedimiento.

En pacientes con falla renal, utilizar heparina sódica por bomba de infusión continua y suspenderla 3 hs previas con control de APTT previo al procedimiento.

Se debe realizar control de INR el día previo y, en caso necesario, administrar vitamina K.

II Durante la ablación: durante el procedimiento se sugiere realizar bolo de heparina inmediatamente de alcanzado el acceso vascular y previo a la punción transeptal, seguido de una dosis estándar de heparina sódica en infusión continua por bomba para mantener un TCA entre 300 y 400". El TCA debe ser monitoreado cada 15 minutos. Al finalizar procedimiento revertir heparina con sulfato de protamina en caso de INR 2-3 (por ej., paciente que no interrumpió AVK).

III. Post ablación: continuar con el AVK si no fue interrumpido y el INR se mantiene en 2-3. Si, por el contrario, los AVK fueron suspendidos, reiniciarlos la misma noche de la ablación; además administrar enoxaparina 0,5 mg /kg a las 6 hs de finalizado el procedimiento (cada 12 hs por dos dosis), continuando con dosis plenas de enoxaparina a partir de la tercera dosis y hasta alcanzar INR 2-3. En caso de falla renal, utilizar HNF. Controlar INR a la semana del procedimiento.

La anticoagulación debe ser mantenida como mínimo por 8 semanas posterior a la ablación, y se deberá continuar indefinidamente en caso de alto riesgo de ACV basados en los índices de riesgo TE (CHADS2 o CHA2DS2VASc). Esta recomendación está basada en la observación de recurrencias asintomáticas de FA posterior a la ablación y a la falta de estudios aleatorizados y controlados que evalúen la suspensión de la anticoagulación en esta población de pacientes.

Anticoagulantes orales de acción directa (AOAD) DBT, RVX, APX

Estas drogas han sido recientemente introducidas para la prevención de TE en FA no valvular. Los estudios clínicos han demostrado que tienen una eficacia similar a la warfarina en prevención de ACV/AIT en pacientes con FA no valvular, presentado menor tasa de sangrado (especialmente ACV hemorrágico). Además los AOAD ofrecen un mejor perfil farmacocinético sin la necesidad de realizar monitoreo de anticoagulación.

La evidencia del uso de AOAD en ablación proviene de pequeños estudios retrospectivos observacionales. Estos estudios no muestran diferencias en eficacia y seguridad con respecto a AVK. Por lo tanto el manejo periprocedimiento con los ADOC es aún controvertido

Al igual que con los AVK existen 2 estrategias: con o sin suspensión del AOAD. La más ampliamente usada es con suspensión.

Con suspensión

I. Pre ablación: realizar ETE previo a procedimiento. Suspender AOAD. DBT: ver Tabla 2; RVX o APX, los 2 días previos.

Tabla 2. Tiempo de suspensión de DBT en relación a función renal

Volumen de filtrado glomerular (ml/min)	Tiempo de suspensión (horas)
> 60	36
40-60	48
< 40	60

II. Durante ablación: durante el procedimiento se sugiere realizar bolo de HNF inmediatamente al acceso vascular y previo a la punción transeptal seguido de una dosis estándar de heparina sódica en infusión continua por bomba para mantener un TCA entre 300 y 400^{''}. El TCA debe ser medido cada 15 minutos. Al finalizar procedimiento revertir heparina con sulfato de protamina.

III. Post ablación: reiniciar 6 hs posteriores a la ablación. DBT: 75 mg; RVX: 10 mg; APX: 2.5 mg. A la mañana siguiente, escalar a las dosis terapéuticas adecuadas a las características basales del paciente. Ecocardiograma para excluir derrame pericárdico D1 post ablación.

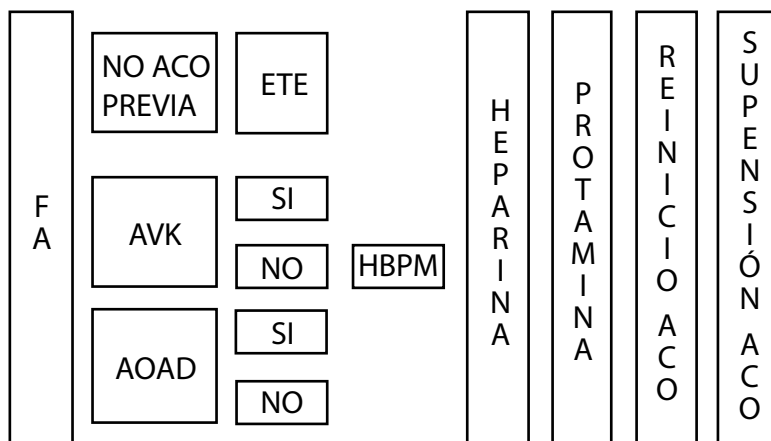
Sin suspensión

Un metanálisis recientemente publicado evalúa la seguridad y eficacia de los ADOC en el periodo periablación en comparación con AVK (ambos sin interrupción). Se incluyeron 7 estudios observacionales y el estudio VENTURE AF (estudio randomizado entre RVX 20mg y warfarina RIN 2-3). Los eventos TE fueron de muy baja incidencia No hubo diferencias en eventos TE, sangrado mayor, menor, taponamiento cardíaco ni entre los grupos ni entre DBT, RVX y APX.

La mayoría de las sociedades de electrofisiólogos coinciden en que ambas estrategias con y sin suspensión son razonables, dejando a criterio del médico tratante la elección de la misma. Sin embargo, algunos estudios sugieren que la interrupción del AOAD genera un periodo que podría aumentar los eventos TE. Por otra parte la falta de un antídoto rápidamente disponible en la práctica diaria limita la estrategia sin interrupción.

Hay estudios en marcha en pacientes que serán sometidos a ablación por FA, comparando AOAD con dicumarínicos sin interrupción.

Figura 1. Manejo TAT peri-ablación



Cardioversión eléctrica (CVE)

La cardioversión acarrea riesgo inmediato y alejado de ACV en pacientes que no reciben anticoagulantes. Es por ello importante iniciar la anticoagulación inmediatamente en pacientes que se van a cardiovertir.

En FA de menos de 48 hs de evolución no está indicada la TAT previa ni posterior a la CVE.

Si la FA es de comienzo incierto o tiene más de 48 hs debe recibir TAT efectivo tres semanas previas a la CVE. Para el caso de utilizarse dicumarínicos, se aconseja el control semanal de INR (2-3). Inmediatamente pre-CVE se aconseja confirmar la ausencia de trombo. Post CVE exitosa, se deberá continuar la anticoagulación por, al menos, 4 semanas. Los pacientes que presenten condiciones de alto riesgo de TE deberán continuar con anticoagulación indefinida.

En la CVE de urgencia se realiza ETE para excluir trombo y se inicia anticoagulación en agudo con HNF o HBPM a dosis terapéuticas como puente hasta alcanzar INR 2-3 con los AVK.

La estrategia para el uso de AOAD es similar a los AVK, aunque la cantidad de pacientes incluidos es pequeña (subanálisis de los estudios RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE). El RVX se asoció a una menor tasa de ACV e igual tasa de sangrado. Nuevos estudios en marcha podrán confirmar seguridad y eficacia de AOAD en cardioversión.

Bibliografía

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surgery*. 2016;50:e1-e88.
- Sticherling C, Marin F, Birnie D et al. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace*. 2015;17:1197-1214.
- Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation*. 2014;129:2638-44.
- Nairooz R, Ayoub K, Sardar P et al. Uninterrupted new oral anticoagulants compared with uninterrupted vitamin K antagonists in ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2016 Jun;32(6):814-23.
- Vamos M, Cappato R, Marchlinski FE, Natale A, Hohnloser SH. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with vitamin K antagonists for peri-procedural anticoagulation in catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2016 Jan 20. pii: euv408.
- Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L et al. Feasibility and safety of uninterrupted rivaroxaban for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:982-8.
- Sen P, Kundu A, Sardar P et al. Outcomes after cardioversion in atrial fibrillation patients treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): insights from a meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16:33-41.
- Nairooz R, Sardar P, Payne J, Aronow WS, Paydak H. Meta-analysis of major bleeding with uninterrupted warfarin compared to interrupted warfarin and heparin bridging in ablation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2015;187:426-9.

Recomendaciones para el manejo de la terapéutica anticoagulante en el perioperatorio y procedimientos invasivos



Coordinadores:

Gallo, María del Carmen
emecegallo@yahoo.com.ar

Penchasky, Diana
diana.penchasky@hospitalitaliano.org.ar

Autores:

Beligoy, Luis
Ceresetto, José
Elhelou, Ludmila
Korin, Jorge
Maneyro, Alberto
Neme, Daniela
Viñuales, Susana
Xavier, Luis

Declaración de conflictos de interés:

Diana Penchasky declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi por concepto de conferencias en las que ha participado. Luis Beligoy declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Pfizer y Janssen por concepto de actividades educativas en las que ha participado. José Ceresetto declara haber recibido honorarios por parte de Pfizer y Sanofi por concepto de conferencias en las que ha participado. Jorge Korin declara haber recibido honorarios por parte de Bayer, Sanofi, Novartis y Boehringer Ingelheim en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Introducción	305
Riesgo tromboembólico perioperatorio	305
Riesgo de sangrado según procedimiento quirúrgico	305
Pacientes con mayor riesgo de sangrado	306
Lineamientos generales.....	307
Sugerencias para el manejo de dicumarínicos pre-procedimiento.....	307
Anticoagulación durante la intervención y protocolo de terapia puente.....	308
Manejo perioperatorio de anticoagulantes orales de acción directa (AOAD).....	308
Sugerencia de manejo preoperatorio (cirugías electivas) de AOAD	308
Sugerencias para el manejo postoperatorio de los AOAD.....	309
Bibliografía	310

Abreviaturas:

ACOD	anticoagulantes orales de acción directa
ACV	accidente cerebrovascular
AIT	accidente cerebral isquémico transitorio
CICr	depuración de creatinina
EV	endovenosa
FA	fibrilación auricular
Hb	hemoglobina
HBPM	heparina de bajo peso molecular
HNF	heparina no fraccionada
IAM	infarto agudo de miocardio
PC	proteína C
PS	proteína S
SC	subcutánea
TEA	tromboembolismo arterial
TEV	tromboembolismo venoso

Introducción

Aproximadamente el 10% de los pacientes crónicamente anticoagulados deberán suspender el tratamiento en forma transitoria para un procedimiento invasivo o quirúrgico.

Las decisiones de manejo peri-procedimiento se basan en la evaluación de dos riesgos: el de trombosis, cuando el anticoagulante se suspende, y el de sangrado, cuando se reinicia después del procedimiento.

El primer paso para determinar el manejo perioperatorio de los pacientes anticoagulados es definir el riesgo tromboembólico perioperatorio.

Riesgo tromboembólico perioperatorio:

Categoría riesgo	Válvula cardíaca mecánica	FA	TEV
Alto (>10% de riesgo anual de TEA y TEV)	Posición mitral (Star-Edwards, Bjork-Shiley) Posición mitral y aórtica. AIT o ACV reciente (<6 meses).	CHA2DS2VASc 6 – 9 ACV o AIT reciente (<3 meses) Cardiopatía valvular reumática	TEV reciente (<3 meses) Trombofilias: deficiencia de PC, PS o antitrombina; síndrome antifosfolípido; homocigotas para factor V Leiden y protrombina G20210A; trombofilias combinadas Cáncer activo (tratado hace menos de 6 meses o en cuidados paliativos)
Moderado (4 –10% de riesgo anual de TEA y TEV)	Válvula aórtica bivalva con otro factor de riesgo de ACV	CHA2DS2VASc 4 – 5	TEV entre 3 – 12 meses TEV recurrente Trombofilias: heterocigotas para factor V Leiden y protrombina G20210A
Bajo (<4% de riesgo anual de TEA y TEV)	Válvula aórtica bivalva sin otro factor de riesgo de ACV	CHA2DS2VASc 2 –3 (sin ACV ni AIT previo)	TEV >12 meses

Riesgo de sangrado según procedimiento quirúrgico:

Mínimo:

- Cirugías / biopsias dermatológicas (lesiones pequeñas)
- Exodoncia de 1-2 dientes, cirugía periodontal e implantes
- Cirugía de cataratas con anestesia tópica
- Endoscopías digestivas altas
- Colangiografía endoscópica retrógrada diagnóstica
- Implantación de *stent* biliar (sin esfinterotomía)
- Remoción de catéter venoso central

Bajo:

- Biopsias de piel (lesiones mayores a 1 cm)
- Colonoscopia
- Broncoscopia (sin biopsia)
- Biopsia de mama o de tiroides
- Colectomía laparoscópica
- Hernioplastia
- Reparación de túnel carpiano
- Legrado uterino

- Ablación por radiofrecuencia no compleja
- Angiografías coronarias
- Artrocentesis e inyecciones intrarticulares o en tejidos blandos
- Resección transuretral de próstata con láser

Moderado:

- Cirugía de hemorroides
- Reparación de hidrocele
- Cirugías ortopédicas menores
- Histerectomía
- Exodoncia de 3-4 dientes
- Cirugía mayor no oncológica cervical, toracoabdominal y pelviana, sin alto riesgo de sangrado
- Inserción de marcapasos
- Dermolipectomía

Alto (riesgo de sangrado mayor en 48 horas: > 2%)

- Cirugía vascular mayor
- Cirugía oncológica mayor
- Biopsia de próstata o vejiga
- Resección transuretral de próstata
- Biopsias de órganos sólidos
- Reemplazos de rodilla o cadera
- Neurocirugía
- Prostatectomía
- Cirugía de vejiga
- Cirugía cardíaca
- Conización cervical
- Polipectomía intestinal
- Endoscopia alta con esfinterotomía
- Ampulectomía, dilatación de estrechez
- Gastrostomía endoscópica percutánea
- Banding por várices esofágicas
- Biopsia de mucosa gastrointestinal
- Colocación de stents, excepto biliar
- Exodoncia de más de 5 dientes
- Cirugía de cámara posterior del ojo
- Cirugía de glaucoma
- Cirugía plástica y reparadora
- Punción lumbar
- Anestesia peridural

Nota: En un mismo órgano, el riesgo de sangrado depende de las características de la lesión.

Pacientes con mayor riesgo de sangrado:

- Edad >65 años
- Sangrado gastrointestinal en los últimos 12 meses
- ACV en el último año
- Medicación concomitante: AINES, doble antiagregación, inicio de anticoagulación en los últimos 3 meses
- Anemia (menos de 10 g/dl de Hb)
- Hipertensión arterial no controlada (> 160/90 mmHg)
- Diabetes no controlada
- Abuso de alcohol
- IAM en los últimos 3 meses

- Trombocitopenia y/o déficit de factores de la coagulación
- Cáncer activo/metastásico
- Disfunción hepática (Child B o C) o renal (ClCr < 30 ml/min)

Lineamientos generales

Suspender dicumarínicos 3-5 días antes del procedimiento y reiniciarlos 12-24 horas después, asumiendo que la hemostasia esté controlada (Recomendación grado 1).

En pacientes de alto riesgo trombótico que serán sometidos a procedimientos menores se puede optar por no suspender la anticoagulación y asociar un antifibrinolítico, o bajar dosis del dicumarínico hasta RIN= 1,5-2 (Recomendación grado 2A).

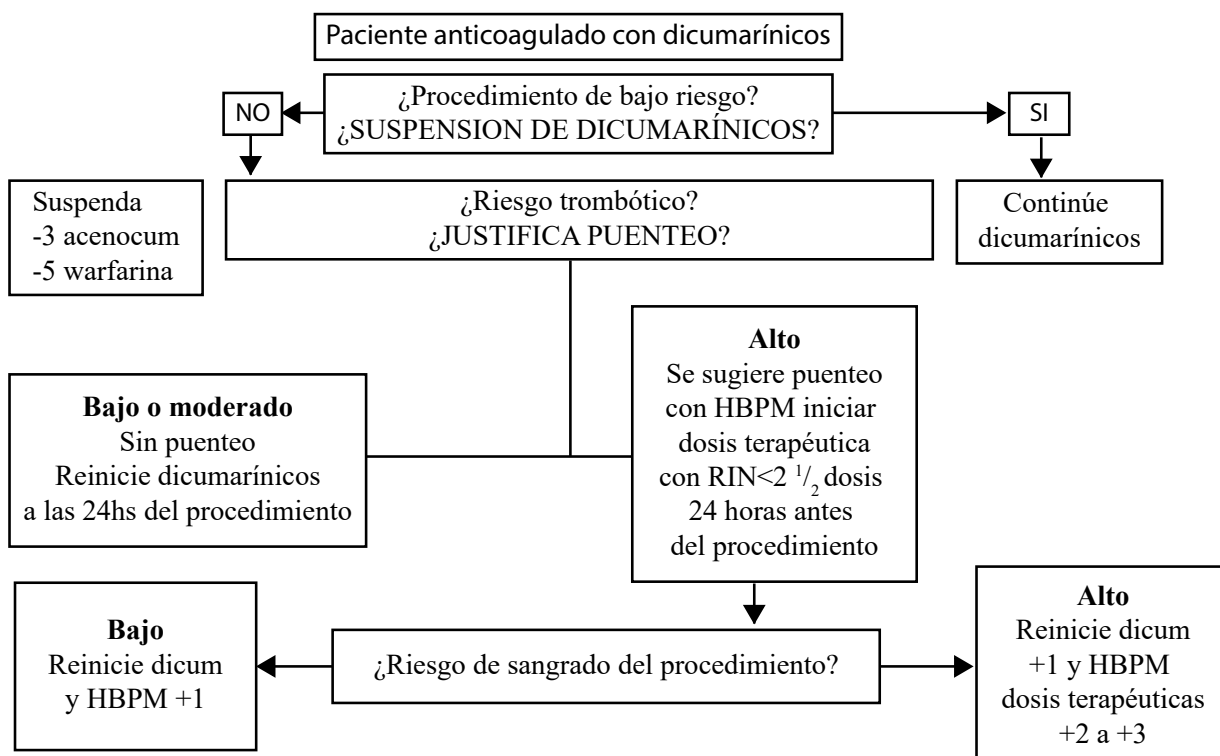
La terapia puente con heparina no se recomienda, excepto en alto riesgo de trombosis (Recomendación grado 1).

La heparina a dosis bajas no es terapia puente sino profilaxis de TEV hasta que se reinicien los dicumarínicos (Recomendación grado 1).

Sugerencias para el manejo de dicumarínicos pre-procedimiento:

Manejo de dicumarínicos	Tiempo necesario para discontinuar los antagonistas de la vitamina K: • Warfarina: 5 días • Acenocumarol: 3 días		
Riesgo estimado de trombosis	Bajo	Moderado	Alto
Terapia puente	No recomendada	A evaluar	Recomendada
Tiempo para iniciar pre-procedimiento	No aplica	• Iniciar cuando RIN < 2: • HBPM a dosis terapéutica • HNF EV a dosis terapéutica	
Tiempo para discontinuar pre-procedimiento	No aplica	• HBPM: 24 horas antes del procedimiento • HNF: discontinuar infusión 4-6 hs. antes del procedimiento	

Figura 1. Modificada de Nazha B & Spyropoulos A. *Journal of Hospital Medicine* 2016



Anticoagulación durante la intervención y protocolo de terapia puente:

Día	Intervención
Intervención pre-procedimiento	
-7 a -10	Evaluar requerimiento de terapia puente según riesgo trombotico Clasificar pacientes según riesgo de sangrado del paciente y del procedimiento Comprobar los laboratorios de referencia (Hb, recuento de plaquetas, creatinina, hepatograma)
-5 a -7	Suspender antiagregantes (si corresponde; consensuar con cardiólogo / hemodinamista)
-5 a -3	Suspender warfarina/acenocumarol
-4 a -2	En pacientes de riesgo moderado a alto, iniciar HBPM a dosis intermedia (nadroparina 0,3 ml SC c/12 hs., enoxaparina 40 mg SC c/12 hs.) o terapéutica (enoxaparina 1 mg/kg c/12 hs. o HNF EV 400 U/kg, sin bolo)
-1	Última dosis previa al procedimiento de HBPM Evaluar RIN antes del procedimiento: RIN <1,5: llevar a cabo el procedimiento RIN >1,5: considerar dosis bajas de vitamina K oral (1 – 2,5 mg) y nuevo control previo al procedimiento
0	Suspender HNF 4-6 hs. antes del procedimiento
Intervención el día del procedimiento	
0 a +1	Sin alto riesgo de sangrado, reevaluar el reinicio del dicumarínico si la hemostasia está controlada, el tránsito intestinal es adecuado y con consentimiento del equipo quirúrgico
Intervención post-procedimiento	
+1	Bajo riesgo de hemorragia: reiniciar HBPM a la dosis anterior; reiniciar el dicumarínico Alto riesgo de hemorragia: no administrar anticoagulantes, considerar profilaxis de TEV
+2 o +3	Iniciar el dicumarínico a dosis de mantenimiento Bajo riesgo de sangrado: continuar HBPM a dosis terapéuticas Alto riesgo de sangrado: reiniciar HNF a dosis terapéuticas
+4 +6	RIN >1,9: suspender HBPM/HNF

Manejo perioperatorio de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)

Para los pacientes en terapia con ACOD que requieren interrupción transitoria de la anticoagulación para un procedimiento invasivo, se sugiere considerar, para determinar el momento del cese y de la reanudación de los mismos:

- La función renal del paciente (calcular ClCr de acuerdo a la fórmula de Cockcroft-Gault)
- El tiempo de vida media del anticoagulante
- El riesgo de sangrado

Se sugiere evitar el uso rutinario de la terapia puente durante la interrupción de los mismos. (Recomendación grado 1)

Para los procedimientos de urgencia o emergencia, se debe determinar la hora de la última toma y realizar una rápida evaluación de residuos del anticoagulante. Para dabigatrán, la hemodiálisis puede considerarse para mejorar la eliminación.

Protocolo de interrupción de ACODs de acuerdo al riesgo hemorrágico

DOAC	Riesgo de sangrado	Días de interrupción de DOAC previo a la cirugía					Cirugía Día 0
		Día -5	Día -4	Día -3	Día -2	Día -1	
Dabigatrán (DepCr >50)	Alto						
	Bajo						
Dabigatrán (DepCr <50)	Alto						
	Bajo						
Rivaroxabán	Alto						
	Bajo						
Apixabán	Alto						
	Bajo						

Protocolo de reinicio de ACODs de acuerdo al riesgo hemorrágico

DOAC	Riesgo de sangrado	Días de interrupción de DOAC previo a la cirugía					Cirugía Día +5
		Día 0	Día +1	Día +2	Día +3	Día +4	
Dabigatrán (DepCr >50)	Alto						
	Bajo						
Dabigatrán (DepCr <50)	Alto						
	Bajo						
Rivaroxabán	Alto						
	Bajo						
Apixabán	Alto						
	Bajo						

Tromboembolismo arterial y sangrado mayor en análisis ITT

Eventos esperables	Apixabán (n:1257)	Dabigatrán (n: 668)	Rivaroxabán (n: 1082)
Trombo-embolismo arterial (0.5%)	n=2 0.16%	n=4 0.60%	n=4 0.37%
Sangrado mayor (1.0%)	n=17 1.35%	n=6 0.90%	n=20 1.85%

En pacientes que reciben rivaroxabán o apixabán, con depuración de creatinina menor a 50 mL/min y alto riesgo de sangrado se recomienda suspender 3 días antes, ante la dificultad para medir sus niveles preoperatorios y la posibilidad de bioacumulación, especialmente si reciben rivaroxabán 20 mg en lugar de 15 mg/día.

En pacientes con alto riesgo tromboembólico considerar administrar una dosis profiláctica de AOAD (dabigatrán 150 mg/día, rivaroxabán 10 mg/día o apixabán 2,5 mg cada 12 hs.) después de la cirugía y en el primer día posoperatorio. Alternativamente, podría reiniciarse con HBPM y pasar a ACODs luego de 72 hs. En caso de que se decida medir la concentración preoperatoria de ACODs en pacientes con alto riesgo de sangrado, se sugiere usar como punto de corte 30 ng/mL del ACOD.

En algunos pacientes de muy alto riesgo de sangrado (especialmente en cirugía urológica) puede considerarse el reinicio de los ACODs a las 72 horas de la cirugía.

HBPM a dosis profiláctica o medidas antitrombóticas mecánicas pueden ser consideradas hasta que la anticoagulación oral pueda ser reiniciada. Asegurarse de que las funciones renales y hepáticas sean normales antes de reiniciar AOAD después de la cirugía.

En los pacientes que permanecen en el postoperatorio con anestesia epidural continua, los AOAD deben ser evitados.

Bibliografía

- Burnett A. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41(1): 206-232.
- Daniels P. Peri-procedural management of patients taking oral anticoagulants. *BMJ*. 2015; 351: h2391.
- Korin J. Anticoagulantes orales directos (DOACs) en el perioperatorio. Simposio: Hemostasia Perioperatoria. XXIV Congreso Argentino de Hematología. *Hematología*. 2019; 23: 247-252.
- Kovacs M, Wells P, Anderson D et al. Postoperative low molecular weight heparin bridging treatment for patients at high risk of arterial thromboembolism (PERIOP2): double blind randomised controlled trial. *BMJ*. 2021;373: n1205; doi: 10.1136/bmj.n1205.
- Kraai E, Lopes R, Alexander J, Garcia D. Perioperative management of anticoagulation: guidelines translated for the clinician. *J Thromb Thrombolysis*. 2009; 28(1):16-22.
- Krishnamoorthy A, Sherwood M, Lopes R, Becker R. The periprocedural management of novel oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Rationale and a summary of the available evidence from phase 3 clinical trials. *Am Heart J*. 2015; 169: 315-322.
- Nazha B, Spyropoulos A. The BRIDGE Trial: What the Hospitalist Should Know. *J Hospital Medicine*. 2016; 11(9): 652-657.
- Perrin M, Vezi B, Ha A, Keren A, Nery P, Birnie D. Anticoagulation bridging around device surgery: compliance with guidelines. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012; 35(12): 1480-1486.
- Rechenmacher S, Fang J. Bridging Anticoagulation: Primum Non Nocere. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(12): 1392-1403.
- Spyropoulos A, Douketis J. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012; 120(15): 2954-2962.
- Thiessen L, Grabowski D, Siragusa L, Young R. Bridging Protocol for Surgical Patients: One Clinic's Experience Facilitating a Safe Anticoagulation Intervention. *J Perianesth Nurs*. 2015; 30(6): 476-486.
- Tran H, Joseph J, Young L. New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management. *Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Intern Med J*. 2014; 44(6): 525-536.

Agentes antitrombóticos en cardiopatías pediátricas congénitas y adquiridas



Coordinadores:

Altuna, Diana Rita María
diana.altuna@hospitalitaliano.org.ar

Autores:

Aversa, Luis
Tisi Baña, María Florencia

Nota: los actuales coordinadores de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2019.

Declaración de conflictos de interés:

Luis Aversa declara haber recibido honorarios por parte de CSL Behring Argentina por su cargo de Gerente Médico. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Introducción	313
Desarrollo de la hemostasia y su influencia en el tratamiento antitrombótico.....	313
Drogas antitrombóticas utilizadas en pediatría.	313
Anticoagulación en enfermedad cardiovascular (ECV)	314
Introducción	314
Cardiopatías congénitas (CC).....	314
Blalock-Taussing modificado	314
Norwood.....	314
Glenn o BCP (<i>bilateral cardiopulmonary shunt</i>).....	314
Cirugía de Fontan	315
Cardiopatías adquiridas comunes en pediatría (CA).....	315
Kawasaki	315
Cardiomiopatía/miocardopatía dilatada	315
HTP (hipertensión pulmonar).....	316
Valvulopatías (ver recomendaciones para adultos)	316
Anticoagulación en procedimientos relacionados	316
Cateterismo.....	316
Shunt/ <i>stent</i>	316
Anticoagulación en complicaciones trombóticas asociadas a CC	316
ACV isquémico	316
Bibliografía	317

Abreviaturas:

HNF	heparina no fraccionada
HBPM	heparina de bajo peso molecular
AVKs	antagonistas de la vitamina K
TP	tiempo de protrombina
aPTT	tiempo de tromboplastina parcial activado
TT	tiempo de trombina
CC	cardiopatías congénitas
ECV	enfermedad cardiovascular
ASP	anastomosis sistémica-pulmonar
ACP	anastomosis cavo-pulmonar
MBTS	Blalock-Taussing modificado
BCPS	<i>bilateral cardiopulmonary shunt</i>
ETE	ecocardiograma transesofágico
CA	cardiopatías adquiridas
FA	fracción de acortamiento
HTP	hipertensión pulmonar

Introducción

- Desarrollo de la hemostasia y su influencia en el tratamiento antitrombótico.

La hemostasia en pediatría es un proceso evolutivo y dinámico que afecta la frecuencia e historia natural de la enfermedad tromboembólica, así como la respuesta al tratamiento antitrombótico. La distribución, unión a proteínas y depuración de las drogas antitrombóticas son edad dependientes, por lo que las guías de tratamiento utilizadas en adultos no deberían extrapolarse para ser utilizadas en niños. La frecuencia y tipo de enfermedades, así como el uso de medicación intercurrente también varían con la edad. En niños, el acceso vascular es limitado, lo cual afecta en gran medida la terapia antitrombótica. Por otro lado, no se encuentran disponibles formulaciones de antitrombóticos específicas para niños (suspensión de antagonistas de vitamina K).

- Drogas antitrombóticas utilizadas en pediatría (**Tabla 1**).

Tabla 1. Drogas antitrombóticas utilizadas en pediatría.

Droga	Dosis	Rango terapéutico	Monitoreo
Anticoagulantes			
HNF	Edad Dependiente Carga: 75-100 U/kg 10'. Mantenimiento: ≤12 m: 28 UI/kg/h. ≥12 m: 20 UI/kg/h. Adolescentes: 18 UI/kg/h. Bajas dosis: 10-15 UI/kg/h.	antiXa: 0,35-0,7 aPTT: 1.5-3 del valor basal del paciente.	Valor estable: mínimo cada 24 hs. c/cambio de dosis: a las 4 hs.
HBPM (Enoxaparina)	Dosis por edad <2 m: 1,5 mg/kg/dosis cada 12 hs. >2 m: 1 mg/kg/dosis cada 12 hs. Ajustado a antiXa.	antiXa Tratamiento: 0.5-1. Profilaxis: 0.3-0.5.	Valor estable: cada 7 días.
AVKs= Antagonistas de Vit K (Acenocumarol)	Carga: 0.2 mg/kg/día. Fontan: 0.1 mg/kg/día. Mantenimiento: individualizado según patología, definido por RIN.	RIN Según patología. 2.0-3.0 a 2.5-3.5.	De acuerdo a RIN.
Antiagregantes plaquetarios			
AAS	1-5 mg/kg/día (antiagregante). 80-100 (antinflamatorio).		
Dipiridamol	1-5 mg/kg/día.		
Clopidogrel	0,2-1 mg/kg/día.		
Trombolíticos			
r-tPA	Sistémico: 0,5 mg/kg/h x 6 hs. Pasar previamente PFC en neonatos. Junto a HNF: 10 U/kg/h.		TP-aPTT-TT- Fibrinógeno según infusión

Anticoagulación en enfermedad cardiovascular (ECV). Introducción.

Los eventos tromboembólicos son una de las complicaciones más importantes en niños con cardiopatías congénitas (CC). Los niños con ECV presentan desequilibrio de la hemostasia, que puede resultar en sangrado, trombosis o ambos. Anormalidades en todas las dimensiones de la triada de Virchow han sido descritas en niños con ECV. El grupo de alto riesgo incluye pacientes con ECV congénitas y adquiridas. Las ECV cianóticas presentan mayor predisposición a las alteraciones de la hemostasia por el desarrollo de policitemia e hiperviscosidad. Entre las congénitas destacan el ventrículo único dependiente de shunt, donde se ha descrito 8-12% de trombosis del shunt y riesgo de muerte asociada de 4%, y el circuito de Fontan donde la trombosis se reporta en 17-35%. Las valvulopatías son otra patología con alto riesgo de trombosis. Entre las ECV adquiridas, la enfermedad de Kawasaki y el aneurisma coronario asociado, así como las miocarditis y cardiomiopatías son las de mayor riesgo.

El diagnóstico y manejo de algunas de estas patologías es controvertido por falta de datos, y se basa en consenso de expertos.

- Cardiopatías congénitas (CC).

Recomendaciones generales para trombopprofilaxis en shunts sistémicos-pulmonares (ASP) (arteria pulmonar) y anastomosis cavopulmonares (ACP) en periodo postoperatorio temprano (Categoría 2 A).

- Luego de la cirugía de colocación de un ASP/ACP (Goretex) es razonable iniciar goteo continuo de bajas dosis de HNF en el postoperatorio temprano, adaptado a sangrado quirúrgico en infantes y niños.
- En infantes y niños en postoperatorio temprano de ASP/ACP con factores de riesgo de TVP (infección, trombo asociado a catéter conocido, estado de hipercoagulabilidad), la heparinización sistémica es recomendada.
- En ausencia de riesgo aumentado de sangrado, se recomienda el uso de AAS a largo plazo en pacientes con ASP/ACP.
- Si hay trombosis de la ASP/ACP debe tratarse inmediatamente, es razonable que el manejo inicial incluya anticoagulación sistémica con un bolo de heparina EV (50-100 U/kg) y considerar seguir con infusión. Deberá evaluarse el cateterismo intervencionista, la manipulación y la revisión quirúrgica del shunt. La administración sistémica de t-PA puede no ser beneficiosa por el riesgo de sangrado y la posibilidad de las intervenciones mencionadas. Hay escasos datos sobre trombolisis dirigida en esta situación.
- En niños con factores de riesgos persistentes para trombosis se puede considerar la combinación de anticoagulación y antiagregación.
- En los casos en que se utilice heparina, el centro puede optar por HNF o HBPM en periodo post quirúrgico.

Recomendaciones de trombopprofilaxis por tipo de cirugía.

- **Blalock-Taussing modificado (MBTS)**

La oclusión trombótica del MBTS tiene una incidencia de 1-17%. El tamaño pequeño del shunt, niños de tamaño pequeño y el aumento de la hemoglobina peri operatoria son factores de riesgo de la oclusión de MBTS en las 24 horas post procedimiento.

Se sugiere (Categoría 2 A), terapia con HNF intraoperatoria seguida por AAS (1-5 mg/kg/día). Terapia para el MBTS ocluido: Las opciones para el manejo de la trombosis aguda del MBTS incluyen la re operación con el remplazo del shunt, la angioplastia con balón con o sin trombectomía percutánea o la trombolisis. Los datos son insuficientes para recomendar una terapia específica.

- **Norwood.**

El Norwood estándar involucra un MBTS con un tamaño de shunt pequeño (3.0 o 3.5 mm), por esto las recomendaciones de profilaxis antitrombótica posteriores al Norwood se basan en aquéllas para la MBTS. No se sabe si se requiere una estrategia diferente para el Norwood sano.

Se sugiere (Categoría 2 A), HNF inmediatamente después del procedimiento y luego indicar AAS.

- **Glenn o BCPS.**

Las complicaciones trombóticas siguiendo a la cirugía de Glenn son infrecuentes; sin embargo, por el hecho que muchos pacientes realizarán posteriormente una cirugía de Fontan, se sugiere la trombopprofilaxis después del Glenn para reducir el riesgo de trombosis en la vasculatura pulmonar y de este modo, aumentar el éxito del circuito del Fontan posterior.

Se sugiere (Categoría 2 A) HNF post operatorio, seguida de AAS.

• Cirugía de Fontan.

El tratamiento antitrombótico en el circuito de Fontan es aún controvertido. La trombosis es causa importante de morbi-mortalidad, y su prevalencia utilizando ETE para diagnóstico es de 17 a 33%. El reporte de incidencia de trombosis es de 3-16% y de ACV 3-19%. La ocurrencia de trombosis parecería ser mayor en los primeros 3 a 12 meses posteriores a la cirugía de Fontan, y luego vuelve a aumentar a los 5 a 10 años del mismo.

Recomendaciones (Categoría 2 A).

- Profilaxis con acenocumarol o HBPM (dosis de tratamiento) 6-12 meses luego de la cirugía de Fontan y luego AAS (1-5 mg/kg/día).
- La profilaxis por tiempo prolongado es razonable para pacientes con factores de riesgo anatómicos o hemodinámicos (Fontan tipo atrio-pulmonar, anastomosis cavopulmonar bilateral bidireccional, cámaras cardíacas hipoplásicas con estasis, muñón ciego de la arteria pulmonar e historia previa de trombosis).
- La iniciación de terapia antitrombótica o el aumento de intensidad de la misma (cambios en la droga, por ejemplo de AAS a anticoagulante; o aumento del nivel terapéutico) para profilaxis luego del procedimiento del Fontan puede ser razonable en adolescentes y adultos.
- **Cardiopatías adquiridas comunes en pediatría (CA).**
- **Kawasaki.**

Prevención de aneurisma de arteria coronaria.

Recomendación (Categoría 2 A).

- Inmunoglobulina en altas dosis (2 gr/kg dosis única) dentro de los 10 días de iniciados los síntomas y AAS a altas dosis (dosis antiinflamatorias) 80-100 mg/kg/día dividida en 4 dosis hasta 48 hs. luego de desaparecer la fiebre. Luego disminuir la dosis de AAS a 3-5 mg/kg/día durante 6 a 8 semanas del inicio de la enfermedad si el paciente no presentara aneurisma de las arterias coronarias.

Tromboprofilaxis en pacientes con aneurisma de arteria coronaria.

Recomendaciones (Categoría 2 A).

- Bajas dosis (3-5 mg/kg/día) de AAS por tiempo prolongado en pacientes con persistencia de enfermedad coronaria.
- Pacientes con aneurisma gigante (≥ 8 mm) con o sin estenosis: bajas dosis de AAS y anticoagulación: acenocumarol (RIN 2.0-3.0) o HBPM, según edad del paciente.
- Pacientes con aneurismas de tamaño moderado: considerar el agregado de un segundo antiagregante antagonista de adenosina difosfato (AAS + dipiridamol).
- Niños pequeños con riesgo extraordinario de trombosis (aneurisma gigante e historia reciente de trombosis coronaria), debe considerarse el uso de triple terapia: AAS, dipiridamol y anticoagulación acenocumarol).

Tratamiento de la trombosis de aneurisma coronario.

Recomendaciones (Categoría 2 A).

- Debe ser tratado con trombolíticos (rTPa) o en pacientes mayores, con métodos mecánicos de restauración del flujo por cateterismo.
- **Cardiomiopatía/miocardopatía dilatada.**

La etiología de la cardiomiopatía en chicos es diferente de la del adulto. La miocardopatía idiopática y post viral se ve en niños sanos.

La miocardopatía dilatada y/o inflamatoria tiene alto riesgo de formación de trombos en esta población y pobre pronóstico, especialmente en pacientes con baja fracción de acortamiento. La prevalencia de eventos tromboticos en los escasos reportes es de 14 a 16% y se presume que existe un subregistro de la misma.

Con respecto al tratamiento de la trombosis, la resolución ha sido reportada en el 55 a 63% de los casos con tratamiento médico.

La trombectomía quirúrgica es excepcional y hay escasa experiencia con trombolisis que debe utilizarse sólo en casos individualizados.

Tromboprofilaxis: no hay estudios de anticoagulación profilaxis en pediatría.

Recomendación (Categoría 2 A).

- Fracción de acortamiento (FA) <20%: anticoagulación sistémica con AVKs, RIN 2,5 (2 a 3) hasta la resolución. En menores de 12 meses se puede utilizar HBPM. Tratamiento:
- Paciente con evidencia de trombosis: tratamiento anticoagulante por al menos 3 meses y luego continuar con profilaxis si el paciente persiste con una FA <20%.
- Paciente con trombosis que causa anomalías hemodinámicas importantes (obstrucción del flujo, interferencia con la función valvular) o con alto riesgo de embolización (trombo móvil localizado en un área de alto flujo), se sugiere terapia trombolítica o trombectomía quirúrgica.
- **HTP (Hipertensión pulmonar).**

Existe poca evidencia directa sobre la tromboprofilaxis primaria en niños con HTP. Basado en datos de adultos, se recomienda la anticoagulación profilaxis con AVKs, sin definición con respecto al rango de RIN recomendado. Algunos centros utilizan RIN de 2 (1.7-2.5), otros 2.5 (2-3). El momento de inicio de la anticoagulación es incierto.

Recomendación (Categoría 2 A).

- El uso de anticoagulación puede ser razonable en niños con enfermedad obstructiva de la vasculatura pulmonar asociada a CC, se sugiere la anticoagulación con AVKs comenzando en el mismo momento que otras terapias para la enfermedad.
- No hay evidencia de que esta conducta cambie el pronóstico de la enfermedad.

Anticoagulación en procedimientos relacionados**• Cateterismo.**

Profilaxis para cateterismo cardíaco: la arteria femoral es el acceso más común para el cateterismo cardíaco en la edad pediátrica. La incidencia de trombosis de la arteria femoral en ausencia de tromboprofilaxis es ~ 40%. La profilaxis con AAS no reduce significativamente la incidencia de trombosis. La anticoagulación con HNF 100 U/kg, reduce la incidencia de 40 a 8%.

Recomendación (Categoría 2 A).

- En niños con cateterismo cardíaco por vía arterial se recomienda la administración EV de HNF en un bolo de 100 U/kg en el procedimiento.
- Si el procedimiento se prolonga se sugiere repetir la dosis de HNF.
- Se sugiere HNF 100 U/kg en paciente con cateterismo cardíaco por vía venosa si hay un shunt de derecha a izquierda, si el procedimiento conlleva una intervención o si se espera que sea prolongado.
- No se desaconseja la profilaxis con AAS para estos procedimientos.
- **Shunt/ stent.**

El uso de *stents* endovasculares en niños se ha extendido considerablemente. Actualmente juega un rol importante en el manejo de casi todas las lesiones vasculares estenóticas en esta población. Los reportes de la experiencia con el uso de *stent* en cardiopatías congénitas ha incluido el uso variable de tromboprofilaxis durante y después de su colocación.

Recomendaciones (Categoría 2 A).

En el procedimiento:

- Anticoagulación con HNF bolo de 100 U/kg. Post procedimiento:
- Tromboprofilaxis con bajas dosis de AAS por al menos 6 meses luego de la implantación del stent.
- *Stents* colocados en lesiones de alto riesgo trombótico (flujo no pulsátil, oclusión completa previa, trombofilia): AVKs o HBPM por 3 a 6 meses luego de la implantación y después continuar con AAS.

Anticoagulación en complicaciones trombóticas asociadas a CC.**• ACV isquémico.**

La enfermedad cardíaca y su tratamiento son los factores de riesgo más importantes de stroke isquémico en niños, aunque otros factores pueden contribuir.

Se sugiere (Categoría 2 A) para ACV de causa cardioembólica, terapia anticoagulante con HBPM o antagonistas de vitamina K al menos por 3 meses. Para los pacientes que presentan un shunt de derecha a izquierda demostrado (por ejemplo foramen oval permeable), se sugiere el cierre quirúrgico del shunt.

Bibliografía

- Monagle K, Jones S, King I y col. Anticoagulation of cardiomyopathy in children. *Thromb Res.* 2014;134:255-8.
- Viswanathan S. Thromboembolism and anticoagulation after Fontan surgery. *Ann Pediatr Cardiol.* 2016; 9:236-40.
- Firdouse M, Agarwal A, Chan A, Mondal T. Thrombosis and thromboembolic complications in Fontan patients: a literature review. *Clin Appl Throm Hemost.* 2014;20:484-92.
- Monagle P, Cochrane A, Roberts R y col. Fontan Anticoagulation Study Group. A multicenter, randomized trial comparing heparin/warfarin and acetylsalicylic acid as primary thromboprophylaxis for 2 years after Fontan procedure in children. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:645-51.
- McCrindle BW, Manlhiot C, Cochrane A y col. Fontan Anticoagulation Study Group. Factors associated with thrombotic complications after Fontan procedure: a secondary analysis of a multicenter, randomized trial of primary thromboprophylaxis for 2 years after Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:346-53.
- Thom KE, Hanslik A, Male C. Anticoagulation in children undergoing cardiac surgery. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37:826-33.
- Monagle P, Chan A, Goldenberg N y col. 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):e737S-e801S.
- Giglia T, Massicotte P, Tweddell J y col. Prevention and Treatment of Thrombosis in Pediatric and Congenital Heart Disease. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128:2622-2703.

Trombocitopenia inducida por heparina (HIT)



Coordinador:

Colimodio, Paulo
paulocolimodio@gmail.com

Autores:

Aris Cancela, María E
Duboscq, Cristina
Martinuzzo, Marta E
Privitera, Verónica
Rosa, Claudio M
Villagra Iturre, Maximiliano J

Declaración de conflictos de interés:

Cristina Duboscq declara haber recibido honorarios por parte de instrumentation Laboratory en concepto de conferencias. Marta Martinuzzo declara haber participado en el Scientific Advisory Committee de International Laboratory en 2016, 2018 y 2021 y ha recibido viatico por la participación. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Objetivo.....	321
Introducción	321
Características clínicas.....	322
Sistemas de puntuación clínicas para evaluar el riesgo	322
Diagnóstico de laboratorio.....	323
Tratamiento	328
Manejo del HIT agudo	330
HIT y cirugía cardiovascular.....	331
Bibliografía	333

Abreviaturas:

HIT	Trombocitopenia inducida por heparina
HITT	HIT trombótico
HNF	Heparina no fraccionada
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
IgG	Inmunoglobulina G
HEP	Heparina
PF4	Factor 4 plaquetario
aHIT	Trombocitopenia inducida por heparina
VITT	Trombocitopenia trombótica inmune inducida por vacuna
IL	<i>Instrumentation Laboratory</i>
PVS	Polivinilsulfonato
SRA	Ensayo de liberación de serotonina
HIPA	Ensayo de activación plaquetaria inducida por heparina
HIMEA	Agregación plaquetaria inducida por heparina por el método de impedancia
DOACs	Anticoagulantes orales de acción directa
CVC	Cateter venoso central
ICP	Intervención cardiovascular percutánea
VKA	Anti-vitamina K
IgIV	Inmunoglobulina intra venosa

OBJETIVO

El objetivo de esta guía es proporcionar una orientación sobre las características clínicas, métodos de laboratorio disponibles para el diagnóstico, drogas anticoagulantes alternativas y pautas para el tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina (HIT por sus siglas en inglés).

INTRODUCCIÓN

La HIT es una reacción adversa a drogas inmunomediada, transitoria, que se presenta en pacientes recientemente expuestos a heparina. Generalmente produce trombocitopenia y con frecuencia produce trombosis venosa y/o arterial, complicación grave potencialmente mortal, que se presenta tempranamente o complica el curso de la enfermedad en un 20% a un 64%. La morbilidad se ve agravada por las altas tasas de hemorragia, cercanas al 40%, asociadas con el uso de anticoagulantes potentes no heparina para la prevención o el tratamiento de trombosis por HIT. No obstante, incluso con el uso de anticoagulantes alternativos, del 6 al 26% pueden complicarse con la trombosis.

La prevalencia de la HIT es baja, pero se ha relatado que puede presentarse en hasta el 5% de los pacientes que reciben HNF y en menos del 1% de los que reciben HBPM.

Los pacientes con HIT presentan anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG) que reconocen un complejo antigénico del factor plaquetario 4 (PF4 por sus siglas en inglés) unido a la heparina (HEP). La inmunogenicidad está dada por la formación de complejos macromoleculares PF4-HEP en un rango estequiométrico estrecho que se da de manera diferente según sea HNF (dosis terapéuticas) o HBPM (dosis profilácticas) in vivo. Estos anticuerpos anti-PF4/HEP generan un estado altamente protrombótico al provocar activación intensa de plaquetas, con agregación plaquetaria intravascular, activación de monocitos y células endoteliales que inducen una generación excesiva de trombina. Los anticuerpos anti-PF4/HEP son extremadamente infrecuentes en individuos sanos (0,3-0,5%) según lo evaluado en grandes estudios de donantes de bancos de sangre. La respuesta inmune a PF4/HEP ocurre con mucha más frecuencia que las manifestaciones clínicas de trombocitopenia o trombosis.

Los anticuerpos anti PF4/HEP se generan entre los días 4-10 de la exposición a HEP, pero éstos no persisten en el tiempo y decaen entre los 50-100 días posteriores a la recuperación del recuento plaquetario.

La incidencia de formación de anticuerpos en pacientes con patología médica y quirúrgica expuestos a HNF es del 8-17%, siendo del 2 al 8% en los que reciben HBPM y fondaparinux. En pacientes sometidos a cirugía cardíaca se aproxima al 50%. Además del tipo de heparina, otros factores como el tipo de cirugía, grado de trauma, tiempo desde la primera dosis, índice de masa corporal, sexo o situaciones fisiológicas como el embarazo, serían responsables no sólo de la variable inmunogenicidad sino también del desarrollo de trombocitopenia y trombosis en estos pacientes.

HIT autoinmune (aHIT)

La infección y la inflamación quirúrgica también pueden dar lugar a una "HIT espontánea", una variante clínica sumamente rara que ocurre sin una exposición previa a la heparina en la que la trombocitopenia y/o la trombosis se asocian a anticuerpos anti-PF4/HEP positivos debido a que el PF4 se puede unir a otros polianiones (DNA, RNA, glicosaminoglicanos o lipopolisacáridos bacterianos) que son liberados post cirugía mayor o infecciones bacterianas generando estos anticuerpos anti-PF4/polianiones. También existen otros escenarios en los que aparecen anticuerpos de HIT inusuales que pueden activar plaquetas en ausencia de heparina y se agrupan bajo el nombre de HIT autoinmune.

Desorden	Definición
HIT de inicio demorado	HIT que comienza o empeora después de detener la heparina
HIT persistente	HIT donde la trombocitopenia persiste a pesar de detener la heparina
Síndrome HIT espontáneo	Desorden clínica y serológicamente similar al HIT pero sin exposición próxima a heparina que expliquen la presencia de anticuerpos anti PF4/Heparina de HIT
HIT por “flush” de heparina	HIT disparado por exposición sólo a “flush” de heparina
HIT asociado a fondaparinux	HIT causado por exposición a fondaparinux

VITT

La trombocitopenia trombótica inmune inducida por algunas vacunas contra el coronavirus (VITT) es una entidad recientemente descrita que comparte características con el aHIT. Es un síndrome inmunotrombótico caracterizado de trombosis y trombocitopenia que se presenta en pacientes que recibieron vacunas contra SARS-CoV2 con vectores de adenovirus de chimpancé que codifican para la proteína *spike* (ChAdOx1 nCov-19, AstraZeneca o Ad26.COV2.S, Johnson & Johnson/Janssen). Se presenta entre el día 4 a 30 post vacunación. Se ha descrito el desarrollo de episodios de trombosis en sitios inusuales siendo los más mórbidos la trombosis en los senos venosos cerebrales y trombosis esplánicas. La trombocitopenia es en general moderada a severa. Presentan anticuerpos anti PF4/HEP aun cuando los pacientes no han recibido heparina previamente, y los mismos tienen capacidad de activar plaquetas aún en ausencia de heparina.

Características clínicas

La HIT generalmente se presenta con una caída en el recuento de plaquetas, con o sin trombosis venosa y/o arterial, siendo uno de los elementos de diagnóstico más relevantes de HIT el tiempo de aparición de las complicaciones en relación a la exposición a heparina.

- **Trombocitopenia:** una caída del recuento de plaquetas >30% a partir de los 5-10 días post exposición a HEP, en ausencia de otras causas de trombocitopenia, debe considerarse probable HIT hasta que se demuestre lo contrario. Una caída del recuento de plaquetas dentro de las 24 horas puede ocurrir cuando el paciente recibió HEP en los últimos 3 meses. En general la trombocitopenia es moderada, siendo muy infrecuente el desarrollo de trombocitopenia severa ($< 20 \times 10^9/l$) y la hemorragia es sumamente infrecuente.
- **Trombosis:** un 30-50% de los casos se diagnostica nuevo evento trombótico tanto en lecho arterial como venoso, pudiendo ser la trombosis la primera manifestación clínica de HIT. En general ocurre durante o poco después de la trombocitopenia.
- **Otras manifestaciones clínicas de HIT:** menos frecuentemente se observan lesiones cutáneas inducidas por heparina, infarto hemorrágico suprarrenal, amnesia global transitoria y reacciones sistémicas agudas como escalofríos, disnea, paro cardíaco o respiratorio después de un bolo de heparina por vía intravenosa, particularmente en pacientes previamente expuestos a heparina (30 días).

Sistemas de puntuación clínica para evaluación del riesgo de HIT

El sistema de puntuación clínica de 4T (Índice 4T), desarrollado por el Dr. Warkentin, es la herramienta de evaluación de riesgos más simple utilizada para HIT. Las 4T incorporan las características esenciales de la enfermedad descritas anteriormente. Se suman 0,1 o 2 puntos para cada una de las 4 categorías y el puntaje máximo posible es 8. Ver tabla 1

Tabla 1. Índice 4T

4T	2 puntos	1 punto	0 puntos
Trombocitopenia	>50% caída y nadir de plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$	30-50% caída o nadir de plaquetas $10-19 \times 10^9/l$	Caída <30% o nadir de plaquetas $< 10 \times 10^9/l$
Tiempo* de caída del recuento de plaquetas	Inicio claro entre los días 5 -10; o ≤ 1 día (si hubo exposición a heparina dentro de los 30 días anteriores)	Consistente con la inmunización pero no clara (por ej.: recuento de plaquetas perdido) o inicio de la trombocitopenia después del día 10; o caída ≤ 1 día (si hubo exposición a heparina de 30-100 días antes)	Caída del recuento de plaquetas ≤ 4 días (sin exposición reciente a heparina)

Trombosis (o lesiones en piel)	Trombosis nueva; necrosis en piel; reacción aguda sistémica post bolo de heparina	Trombosis recurrente o progresiva; lesiones eritematosas en piel; sospecha de trombosis todavía no documentada	Ninguna
Otra causa de Trombocitopenia no evidente	Ninguna otra causa para la caída del recuento de plaquetas es evidente	Otra posible causa es evidente	Otra causa definida está presente

**El primer día de inmunización por exposición a la heparina es considerado día 0; el día que el recuento de plaquetas comienza a caer es considerado el día del inicio de la trombocitopenia (generalmente toma de 1-3 días más hasta que se pasa el umbral arbitrario que define trombocitopenia).*

Puntaje 4T:

6 - 8 = Probabilidad alta

4 - 5 = Probabilidad intermedia

0 - 3 = Probabilidad baja

Un metaanálisis reciente confirmó la utilidad clínica del índice 4T. Una puntuación baja < 3, tiene un alto valor predictivo negativo (VPN): 0.998 (IC 95%, 0,970- 1,000), con un error estimado de 2%, siendo las intermedias o altas, pobres predictores de la enfermedad.

El sistema de puntuación clínica HIT *Expert Probability* (índice HEP) se desarrolló a través de opinión de expertos. En el mismo, se evalúan variables similares a las de 4T pero de manera más detallada, restando puntaje por hemorragia y otras causas de trombocitopenia. En estudios comparativos, se observó que el índice HEP presentaba mayor concordancia inter observador que la puntuación de 4T, pero en una evaluación prospectiva ambos sistemas de puntuación presentaron similar precisión diagnóstica general. No obstante, la complejidad del índice HEP no ha permitido desplazar al 4Ts en la práctica clínica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de HIT se basa en tres criterios:

- Exposición previa a heparina (HNF o HBPM).
- Una de las características clínicas presentes: trombocitopenia, nuevo evento trombotico arterial o venoso o progresión del evento trombotico arterial o venoso previo.
- Laboratorio: evidencia de anticuerpos anti PF4/HEP.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Para el diagnóstico por el laboratorio de HIT existen **ensayos antigénicos y funcionales**.

ENSAYOS ANTIGÉNICOS

Los ensayos antigénicos detectan la presencia de IgG que une epítopes antigénicos expuestos en el complejo PF4/HEP. Son inmunoensayos, extremadamente sensibles a la presencia de los anticuerpos, pero tienen una alta tasa de falsos positivos. En la práctica, un inmunoensayo negativo en pacientes con baja probabilidad para HIT tiene un alto valor predictivo negativo (VPN).

La guía de la Sociedad Americana de Hematología publicada en el año 2018 sugiere utilizar inmunoensayos en primera instancia en pacientes con puntaje 4T intermedio o alto.

Existen varios tipos de inmunoensayos dependientes de PF4:

Enzimoimmunoensayo: estos ELISAs tienen unidos los antígenos PF4/polianión en el pocillo en donde posteriormente se agrega la muestra del paciente y luego de los lavados correspondientes se añade un anticuerpo (Ac) marcado con una enzima, que al agregar el sustrato correspondiente desarrolla color. Los ELISA son fáciles de realizar y sensibles. Desventajas: tiempo del ensayo largo (>3 hs.), pero menor que los métodos funcionales; se procesan en tanda ya sea en placa o al menos por tira según el reactivo utilizado;

tienen baja especificidad, pero ésta aumenta si se considera solo los anticuerpos anti Isotipo IgG y de alto título (DO del ensayo > 1000 mU de absorbancia).

Ensayo inmunoturbidimétrico (HemosIL® HIT-Ab_(PF4-HEP), Instrumentation Laboratory (IL): automatizado en los coagulómetros ACL TOP (IL): detecta inmunoglobulina total que reacciona con PF4 que está complejado con heparina. El reactivo son partículas de poliestireno recubiertas con Ac monoclonal de ratón anti-PF4/HEP, que mimetiza los Ac que desarrolla el paciente con HIT y una solución de PF4 plaquetario humano complejado con polivinilsulfonato (PVS). Es un ensayo competitivo, por lo que el grado de aglutinación resulta inversamente proporcional a la concentración de los anticuerpos en la muestra. Los resultados se reportan en UA/ml (unidades arbitrarias). El punto de corte establecido por el fabricante es 1 UA/ml. El rango del ensayo es de 0 a 5.7 UA/ml, pero la dilución automática que realiza el coagulómetro ante resultados mayores permite prolongar el rango a 16 UA/ml. El valor predictivo positivo aumenta con el grado de positividad alcanzando un VPP > 90% en pacientes con puntaje 4T intermedio o alto, cuando el valor es > 16 UA/ml. Ventaja: rapidez con un resultado en < 30 min y realización por muestra individual. Desventaja: no discrimina isotipo y el ensayo es coagulómetro dependiente.

Método rápido de flujo lateral (STic Expert® HIT, Diagnóstica Stago): utiliza complejos biotinilados PF4/polianión que reconocerán los Ac presentes en el paciente que migran a través de una membrana que contiene nanopartículas de oro coloidal con anticuerpo antibiotina; si la reacción es positiva los anticuerpos presentes en el paciente reaccionarán con un Ac anti IgG humana de cabra que está adsorbido en la membrana generando la aparición de una línea de reacción. Se lee transcurrido 10 minutos y se compara con una línea control. El resultado es positivo cuando la intensidad de color de la línea obtenida es similar o mayor a la línea de referencia control. Este ensayo ha demostrado tener un alto VPN en pacientes con probabilidad baja o intermedia de presentar HIT. Ventajas: rapidez en el resultado, en < 15 min; realización por muestra individual; no dependiente de equipamiento. Desventajas: no cuantifica los anticuerpos; resultados con positividad débil presentan ligera variabilidad de lectura interoperator.

Ensayos por quimioluminiscencia en dos pasos (AcuStar HIT IgG_(PF4-HEP) (IL)): el plasma del paciente es incubado con partículas de látex que tienen adsorbidas un complejo de PF4/polivinilsulfonato. Luego de un período de incubación se agrega un Ac anti Ig humana marcado con luminol. Por último se agrega un reactivo quimioluminiscente y se lee en el equipo AcuStar. La señal obtenida es directamente proporcional a la concentración de anticuerpos anti-PF4/HEP. Ventaja: rapidez, detecta isotipo IgG. Desventaja: Se requiere de un equipo especial.

NOTA IMPORTANTE: Sólo los métodos de enzimoimmunoensayo son útiles para el diagnóstico de VITT.

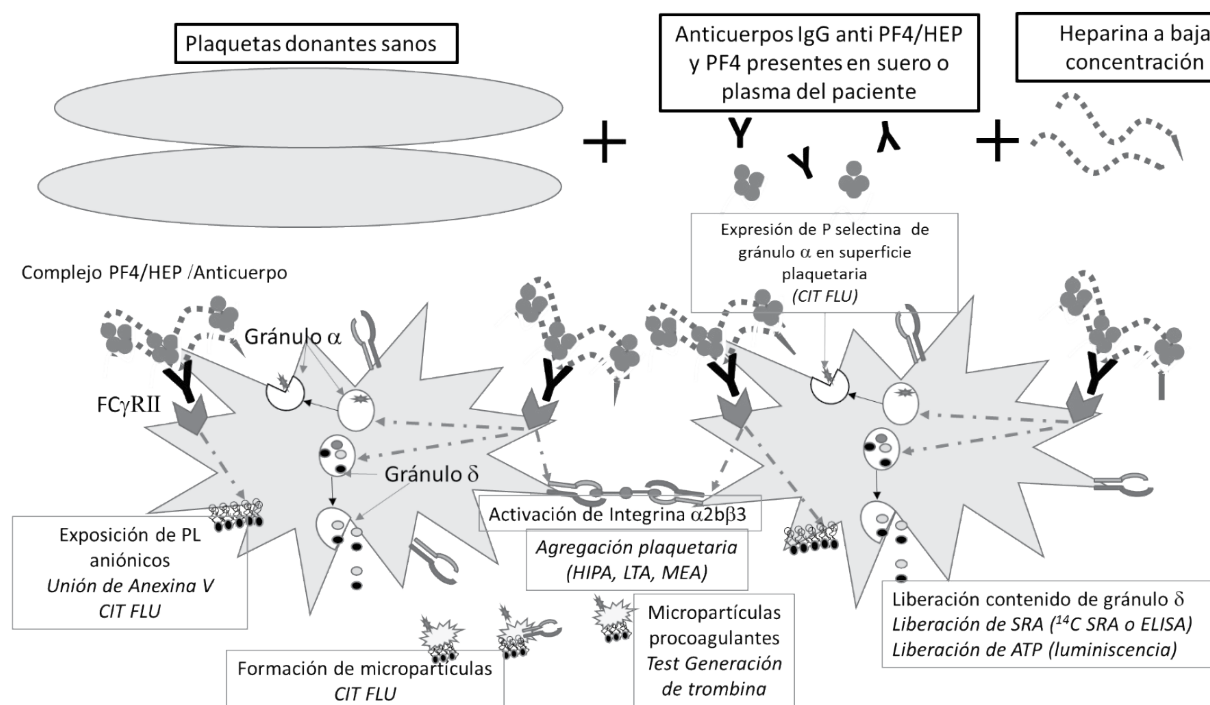
ENSAYOS FUNCIONALES

Sólo un subgrupo de pacientes portadores de anticuerpos IgG anti-PF4/HEP detectados por ensayos antigénicos producirá activación de las plaquetas en las pruebas funcionales. Sólo un grupo reducido de éstos presentará clínica de HIT y de ellos, aproximadamente un 30% desarrollará trombosis.

Los ensayos funcionales dan la confirmación de la HIT dado que ponen en evidencia la presencia de anticuerpos que poseen capacidad de unirse y activar a las plaquetas de donantes sanos: anticuerpos patogénicos. Esta activación de las plaquetas puede ponerse de manifiesto de diferentes maneras:

1. Medición de la reacción de liberación de los gránulos alfa y delta.
2. La expresión de proteínas en membrana como la P-selectina.
3. La expresión de actividad procoagulante a través de la exposición de fosfolípidos aniónicos.
4. La formación de micropartículas plaquetarias.
5. La agregación plaquetaria.

En la figura 1 están esquematizados todos los mecanismos de los distintos ensayos funcionales.



Adaptado de Minet V y col. *Molecules* 2017, 22, 617; doi:10.3390/molecules22040617

Ventajas de los ensayos funcionales en general:

Alta especificidad, dado que detectan los anticuerpos patogénicos.

Desventajas de los ensayos funcionales en general:

- sensibilidad limitada (50-80%).
- técnicas complejas que requieren equipamientos especiales y personal altamente entrenado.
- en su mayoría requieren de la inactivación del suero.
- tiempo de realización prolongado no apto para la emergencia.
- requieren plaquetas frescas de varios donantes reconocidamente sensibles, dado que la sensibilidad puede variar por polimorfismos del receptor FC γ RII
- poco disponibles en la práctica clínica.

Descripción de los ensayos funcionales.

Ensayos basados en la reacción de liberación plaquetaria.

Ensayo de liberación de serotonina (SRA): Este ensayo es considerado el patrón oro. Mide el grado de activación plaquetaria inducida por los anticuerpos anti-PF4/HEP presentes en el suero del paciente, en presencia de concentraciones bajas de heparina (terapéuticas HNF: 0.2-0.5 UI/ml), a través de la liberación de serotonina desde los gránulos densos plaquetarios de plaquetas de donantes sanos. Utiliza plaquetas lavadas. El ensayo estándar utiliza serotonina marcada radioisotópicamente. Positividad: > 20% de activación (aumenta la especificidad considerando 50%) con respecto a la producida por TRAP (péptido activador del receptor de trombina). Desventajas: Requiere lavado de plaquetas y manejo de radioisótopos.

Ensayo de liberación de ATP: Este método mide la activación que producen los anticuerpos de la HIT presentes en el suero sobre las plaquetas de donantes normales en presencia de heparina a través de la medición del ATP liberado de los gránulos densos cuando reacciona con el reactivo luciferin-luciferasa emitiendo luz detectada en un lumiágregómetro.

Ensayos basados en agregación plaquetaria.

Ensayo de activación plaquetaria inducida por heparina in vitro por observación directa (HIPA): el ensayo funcional de aglutinación de plaquetas lavadas en microplaca que es considerado también patrón oro, descrito y utilizado en Alemania, pero poco utilizado en otras partes del mundo. Desventajas: requiere

personal entrenado para poder leer por observación visual directa el resultado de la reacción en la placa con la probable variabilidad de resultados inter-operadores.

Agregación plaquetaria por transmisión de luz: El estudio de agregación plaquetaria es muy específico, pero poco sensible, en general la sensibilidad es inferior al 85%. Esta técnica se puede realizar con plasma rico o plaquetas lavadas de donantes normales (al menos 3) enfrentándolas con el suero inactivado o plasma del paciente en presencia de HNF 0.5 o 0.2 UI/ml según se utilice PRP o plaquetas lavadas, respectivamente. Un aumento de transmitancia superior al 20% es considerado positivo. Desventaja: sensibilidad ligeramente inferior a SRA y HIPA.

Agregación plaquetaria inducida por heparina por el método de impedancia (HIMEA): mide el cambio de resistencia eléctrica entre electrodos en función del tiempo que produce la agregación plaquetaria inducida por heparina en el agregómetro Multiplate® analyzer, Dynabyte Medical, Munich Germany. Ventaja: no requiere preparación de la muestra. Desventaja: requiere agregómetro por método de impedancia multielectrodo (MEA), menos difundido en los laboratorios clínicos.

Métodos utilizando citometría de flujo:

a) Ensayo de detección de proteínas marcadoras de activación en la superficie plaquetaria (P selectina). Recientemente, se desarrolló un set de reactivos estandarizados que permiten realizar el ensayo en plasma rico en plaquetas utilizando un control negativo con PBS, un control positivo con TRAP, heparina 0.3U/mL y heparina 100 U y marcando con anticuerpo anti CD 41 y anti CD 62. La expresión de resultados se realiza a través del

$$\text{Índice HEPLA} = \frac{[\% \text{ Hep } 0.3 - \% \text{ Hep } 100]}{[\% \text{ TRAP Ctl+} - \% \text{ PBS Ctl-}]} \times 100$$

Punto de corte 16.5%

Este ensayo puede completarse en 2 horas después de preparar el plasma rico en plaquetas de los dos donantes sanos.

b) Ensayo de unión de anexina V a los fosfolípidos aniónicos plaquetarios.

c) Ensayo de detección de micropartículas, producto de activación plaquetaria.

Ventaja: algunos se realizan en sangre entera o en PRP

Desventaja necesidad de equipamiento especial (citómetro de flujo 2 colores).

Ensayos de actividad procoagulante de los anticuerpos de HIT:

Mide la capacidad de los anticuerpos anti-PF4/HEP para incrementar el potencial endógeno de trombina en un ensayo utilizando PRP en presencia de anticuerpos y heparina, con respecto al mismo en ausencia de anticuerpos.

Características de la muestra utilizada en los ensayos funcionales

- Plasma citratado o suero, salvo para el TGT en el cual sólo se puede utilizar plasma.
- Recomendación: inactivar las muestras, especialmente en el caso de suero, 30 a 45 min a 56°C para inactivar la trombina residual presente que puede activar a las plaquetas de manera independiente de los anticuerpos anti PF4/HEP. Evitar el sobrecalentamiento del suero que podría generar agregados de IgG que podrían activar las plaquetas a través de su unión al FC γ RII.
- **Extraer la muestra en el momento agudo** ya que los anticuerpos son transitorios y se negativizan rápidamente (casi el 100% son negativas a los 30-90 días).
- Se debe tener en cuenta que la concentración de heparina en la muestra del paciente puede influir en el ensayo generando probables falsos negativos o controles negativos con resultados positivos (ver sección controles). Por ello se recomienda **tomar la muestra luego de 4 horas de suspendida la infusión de heparina no fraccionada (HNF) o 12 horas post la última dosis de HBPM**. En caso de no haber tomado ese recaudo se sugiere eliminar la heparina a través del tratamiento de la muestra con heparinasa o con resinas de intercambio que adsorban la heparina.

Controles para realizar en las pruebas funcionales:

1- Control de la correcta funcionalidad plaquetaria de las plaquetas a utilizar.

2- Controles negativos:

- Control en presencia de plaquetas normales, muestra del paciente, y agregado de solución fisiológica

o buffer en ausencia de heparina*

- Control negativo: reemplazando la muestra del paciente por una muestra normal ya testada negativa previamente.

3- Control de especificidad: utiliza altas concentraciones (en general 100 UI/ml) de heparina que sean capaces de alterar los complejos PF4-HEP saturando los lugares de unión del PF4 no permitiendo la formación de los complejos inmunes responsables de la activación plaquetaria. Debe dar negativo o disminuir mucho el grado de activación.

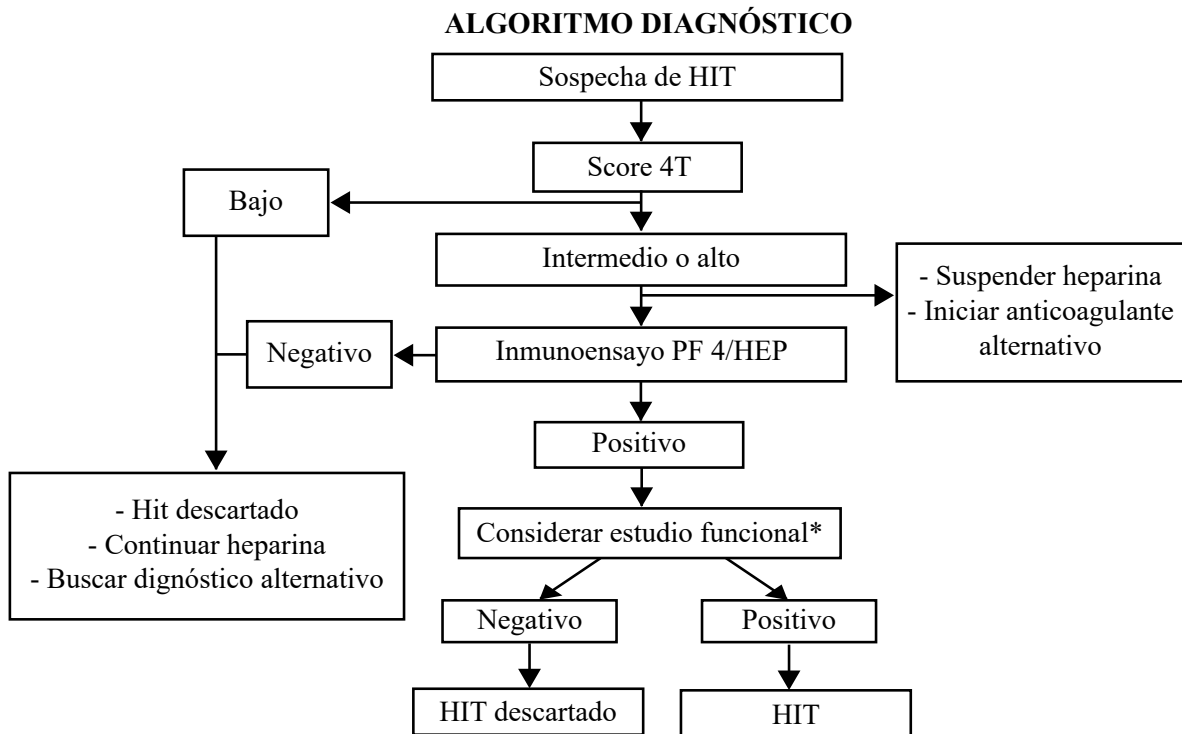
*Cabe destacar que, en los escenarios descriptos de HIT autoinmune, los anticuerpos generan una fuerte activación en los ensayos funcionales (SRA/HIPA) aún con 0 U/ml de heparina. Es importante que los laboratorios realicen los ensayos de activación de plaquetas tanto en presencia o ausencia de heparina para no perder los diagnósticos de HIT autoinmune (aHIT).

NOTA IMPORTANTE: Los ensayos funcionales son indicados para detectar VITT, especialmente cuando son realizados adicionando PF4 en el ensayo (VITT).

Realidad en Argentina de los métodos de diagnóstico de HIT:

Ensayos que están disponibles para realizarse en Argentina:

- Ensayo inmunturbidimétrico: HemosIL® HIT-Ab(PF4-HEP), Instrumentation Laboratory.
- Método rápido de flujo lateral: STic Expert® HIT, Diagnóstica Stago.
- Método de ELISA: Asserachrom HPIA, Diagnóstica Stago.
- Los métodos funcionales no se realizan de rutina en ningún laboratorio clínico en la actualidad por su sensibilidad acotada, complejidad operativa y/o dependencia de equipamiento específico.



* Considerar método funcional cuando: el score 4T es intermedio (4-5) con inmunoensayo Cualitativo Positivo o ELISA con DO <2 o Inmunturbidimétrico <6 UA/ml

Adaptado a la guía Canadiense. Nov 2018

TRATAMIENTO DE HIT

Ante la sospecha, debe suspenderse toda forma de heparina, incluido el lavado de vías, fármacos y preparados que contengan heparina (Ej.: concentrados de complejos protrombínicos, fórmulas de alimentación parenteral). Debe iniciarse un anticoagulante no heparina alternativo cuando la estimación de riesgo es moderada o alta (índice 4T).

La selección del anticoagulante alternativo se basará en la disponibilidad del fármaco, elección del médico y enfermedades concomitantes del paciente (disfunción renal o hepática).

Los inhibidores directos de trombina por vía intravenosa son los preferidos en pacientes críticos que a menudo requieren múltiples procedimientos y mayor riesgo de sangrado.

Los anticoagulantes orales de acción directa (DOACs de sus siglas en inglés) son una opción en pacientes más estables o con trombosis no complicadas.

Anticoagulantes parenterales.

- Danaparoid: mezcla de glicosaminoglicanos (heparán, dermatán y condroitín sulfato) de origen natural; fue el primer agente alternativo disponible para el tratamiento de la HIT. Aunque aprobado en varios países, no está disponible en Argentina.
- Argatrobán: inhibidor de trombina sintético de pequeña molécula reversible aprobado para el tratamiento de HIT basado en dos ensayos multicéntricos que lo compararon con controles históricos. Se elimina por vía hepática por lo que requiere ajuste de dosis en enfermedad hepática o enfermos críticos con falla multiorgánica. Prolonga el tiempo de protrombina en dosis terapéuticas, lo que debe tenerse en cuenta en el momento de la transición a la terapia con warfarina. No está disponible en Argentina.
- Bivalirudina: inhibidor sintético de la trombina reversible que se elimina por proteasas plasmáticas y parcialmente por excreción renal. La bivalirudina está aprobada en los EE. UU y es el más utilizado en nuestro país. Aunque el tratamiento médico de HIT no es una indicación aprobada por la FDA, la bivalirudina se usa habitualmente para este propósito con buenos resultados. La bivalirudina prolonga el tiempo de protrombina, pero en menor medida que el argatrobán.
- Fondaparinux: pentasacárido sintético, de uso "off label" (fuera de prescripción aprobada) para el manejo de HIT. Fondaparinux no reacciona de forma cruzada con los anticuerpos contra HIT, si bien se ha relacionado como causa de HIT en reportes de casos. Algunas series reportan aumento en las tasas de sangrado (10-22%) y su uso debe ser monitoreado en pacientes con compromiso renal. El fondaparinux no está disponible en Argentina.

Anticoagulantes orales de acción directa.

Desde la aprobación de los DOACs se han publicado casos de HIT tratados con rivaroxabán, apixabán y dabigatrán ya que no tienen reacción cruzada con los Ac anti FP4/HEP. El rivaroxabán fue el más utilizado. Un pequeño estudio prospectivo multicéntrico de 22 pacientes con diagnóstico de HIT demostró la eficacia y seguridad pero fue cerrado prematuramente por bajo reclutamiento de pacientes. Un estudio prospectivo canadiense describe a 46 pacientes con HIT probable tratados con rivaroxabán durante la trombocitopenia aguda. El único evento trombótico informado tuvo una resolución completa de la trombosis con el tratamiento continuado con rivaroxabán. Sólo un paciente desarrolló trombosis nueva, progresiva o recurrente. Otra serie de casos describe el tratamiento de 11 pacientes con rivaroxabán, apixabán o dabigatrán, sin recurrencia de trombosis arterial o venosa ni complicaciones hemorrágicas.

Tabla2. Esquemas anticoagulantes no heparina

Anticoagulante	Mecanismos de acción	Administración	Vía de eliminación	Dosis	Monitoreo
Bivalirudina*	Inhibidor directo de trombina	IV	Enzimática (25 minutos)	Bolo Infusión continua: 0,15 mg/kg/h Insuf. renal o hepática: reducción de dosis 50%	Ajuste APTT 1,5-2,0 del basal

Agratrobán	Inhibidor directo de trombina	IV	Hepatobiliar (40-50 min)	Bolo: no Infusión continua: 21g/kg/min Insuf. hepática (bil > 1,5 mg/dl): 0,5-1,21g/kg/min Post CCV, ICC, anasarca: 0,5-1,21g/kg/min	Ajuste a APTT 1,5-3,0 veces del basal
Danaparoid	Inhibidor directo de F Xa	IV	Renal (24 hs)	Bolo: < 60kg: 1500 UI 60-75kg: 2250 UI 75-90 kg: 3000 UI > 90kg: 3750 UI Infusión continua: 400 UI/h x 4 hs, luego 300 UI/h x 4 hs Mantenimiento: F. renal normal: 200 UI/h	Ajustar a la actividad anti-Xa específica de danaparoid de 0.5-0.8 unidades / ml
Fondaparinux*	Inhibidor de F Xa	SC	Renal (17-24 hs)	<50 kg: 5 mg /día 50-100 kg: 7,5 mg/día >100 kg: 10 mg día	No requiere
Rivaroxabán*‡	Inhibidor directo de F Xa	VO	Renal (5-9 hs)	HITT** 15 mg /12 hs x 3 semanas, luego 20 mg día HIT: 15 mg /12 hs hasta la recuperación plaquetaria	No requiere
Dabigatrán*‡	Inhibidor directo de trombina	VO	Renal (12-17 hs)	HITT: 150 mg/12 hs con prefase de anticoagulación parenteral no heparínico HIT: 150 mg /12 hs hasta la recuperación plaquetaria	No requiere
Apixabán*‡	Inhibidor directo de FXa	VO	Hepática (8-15 hs)	HITT 10 mg cada 12 hs x 1 semana, luego 5 mg /12 hs HIT 5 mg /12 hs hasta la recuperación plaquetaria	No requiere

VO: oral; IV: intravenoso; SC: subcutáneo. HITT: HIT con trombosis

*No aprobado para el tratamiento de HIT

‡Dosis para HIT no establecida. Dosis sugerida extrapolada de la experiencia en tromboembolismo venoso

RECOMENDACIONES PARA LA PRACTICA CLÍNICA

Las guías americanas (ACCP2012) y europeas (británicas, inglesas) son las más utilizadas para la toma de decisiones. Recientemente las guías de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) utilizaron como método el sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment Development and Evaluation*), para evaluar la calidad de la evidencia en cuanto al tratamiento de HIT.

Desde el punto de vista clínico los pacientes transitan 5 fases de HIT:

Sospecha de HIT: probabilidad clínica pero sin estudios de confirmación

Confirmado HIT con serología:

HIT agudo: fase altamente protrombótica hasta la recuperación de plaquetas.

HIT subagudo A: fase con plaquetas normales con serología positiva.

HIT subagudo B: fase con plaquetas normales, prueba funcional negativa pero con serología inmunológica positiva.

HIT remoto: ambas pruebas diagnósticas negativas.

Manejo del HIT agudo

- En pacientes con HIT agudo complicado por trombosis (HITT) o HIT agudo sin trombosis (HIT aislada) se recomienda **suspender la heparina e iniciar un anticoagulante no heparina** (recomendación fuerte, certeza moderada en la evidencia). Se sugiere bivalirudina, argatrobán, danaparoid, fondaparinux o un anticoagulante oral directo (DOAC) (recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia). La elección del fármaco dependerá de factores inherentes al fármaco (disponibilidad, costo, capacidad de monitorear el efecto anticoagulante, vía de administración y vida media), factores relacionados al paciente (función renal, función hepática, riesgo de sangrado y estabilidad clínica), y la experiencia del médico.
- En pacientes con enfermedad crítica, mayor riesgo de hemorragia o necesidad de procedimientos urgentes puede preferirse bivalirudina o argatrobán debido a la menor vida media del fármaco. Estos pacientes requieren estrecha vigilancia. En pacientes con disfunción hepática moderada o grave (clase B y C de Child-Pugh), se recomienda evitar el uso de argatrobán o usar una dosis reducida.
- Fondaparinux y DOACs son opciones razonables en pacientes clínicamente estables con bajo riesgo de sangrado. Las mismas contraindicaciones para su uso en el tratamiento del TEV agudo se deben aplicar para pacientes con HIT.
- En pacientes con HIT complicado por tromboembolismo que amenaza la vida o la extremidad (Ej., embolia pulmonar masiva o gangrena venosa de las extremidades) debe utilizarse un anticoagulante parenteral no heparina. Estos pacientes fueron excluidos en los protocolos aprobados de DOAC.
- Elección de DOAC: para los pacientes con HITT agudo, se prefiere rivaroxabán en una dosis de 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguidas de 20 mg una vez al día. Para los pacientes con HIT aislado agudo, la dosis de rivaroxabán es de 15 mg dos veces al día hasta la recuperación del recuento de plaquetas ($> 150.000/\text{mm}^3$) seguido de 20 mg una vez al día.
- En pacientes con HITT agudo o HIT aislado agudo, se recomienda el tratamiento con anticoagulante no heparina en dosis terapéutica en lugar de dosis profiláctica (recomendación fuerte, certeza muy baja en la evidencia).
- En pacientes con HITT agudo o HIT aislado agudo y otra indicación de terapia antiplaquetaria (Ej.: Enfermedad de la arteria coronaria o colocación reciente de *stent* coronario), la decisión de continuar la terapia antiplaquetaria durante el tratamiento anticoagulante dependerá del balance de riesgo trombótico/hemorrágico.
- Se recomienda no implantar de forma rutinaria un filtro de vena cava inferior (IVC) (recomendación fuerte, certeza moderada en la evidencia).
- La rotación a un antagonista de vitamina K (AVK) no debe iniciarse antes de la recuperación del recuento de plaquetas ($>150.000/\text{mm}^3$) (recomendación fuerte, certeza moderada en la evidencia). Asimismo, los pacientes bajo un AVK al inicio del HITT agudo o HIT aislado agudo, deben suspender el mismo y administrar vitamina K por vía intravenosa asociado al inicio de un anticoagulante no heparina.
- Se recomienda no transfundir en forma rutinaria plaquetas (recomendación condicional, baja certeza en la evidencia), reservándose para pacientes con sangrado activo o procedimientos con alto riesgo de sangrado.
- En pacientes con HIT se recomienda realizar ecografía Doppler de extremidades inferiores bilaterales para detectar trombosis venosa proximal (TVP) asintomática (recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia).
- En pacientes con HIT aislado agudo con catéter venoso central de la extremidad superior (CVC) se sugiere una ecografía de la extremidad para detectar una TVP asintomática (recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia).
- En pacientes con HIT subaguda, se sugiere un tratamiento con un DOAC (rivaroxabán, apixabán o dabigatrán) en lugar de un AVK (recomendación condicional, certeza moderada en la evidencia). La

elección del agente puede verse influida por factores farmacológicos (disponibilidad, costo, capacidad de monitorear el efecto anticoagulante, vía de administración y vida media), factores del paciente (función renal, función hepática, riesgo de sangrado, estabilidad clínica y económico), y la experiencia del clínico. Los DOAC se prefieren para pacientes clínicamente estables con un riesgo bajo sangrado. Las mismas contraindicaciones para su uso en el tratamiento del TEV agudo se deben aplicar para determinar su idoneidad para los pacientes con HIT.

HIT y Cirugía cardiovascular.

- En pacientes con HIT agudo o HIT subagudo que requieren cirugía cardiovascular, de ser posible, la cirugía debe retrasarse hasta que el paciente tenga HIT B subagudo o HIT recuperado.
- Si no es factible retrasar la cirugía, se sugiere: anticoagulación intraoperatoria con bivalirudina. Si no se cuenta con bivalirudina puede utilizarse heparina intraoperatoria asociado a plasmaféresis en el preoperatorio y/o intraoperatorio, o heparina intraoperatoria en combinación con antiplaquetario EV (Ej.: tirofibrán) (recomendación condicional, baja certeza en la evidencia). La elección de la estrategia dependerá de la disponibilidad, costo y experiencia del médico. No se han establecido protocolos de consenso para la estrategia de recambio plasmático con heparina intraoperatoria, como tampoco para la estrategia de heparina intraoperatoria y agente antiplaquetario potente. Si se utiliza cualquiera de estas estrategias, el tratamiento con heparina se limita al entorno intraoperatorio y se evita antes y después de la cirugía.
- En pacientes con antecedente de HIT remoto o HIT subagudo B se sugiere anticoagulación intraoperatoria con heparina combinada o no con un agente antiplaquetario (recomendación condicional, muy baja certeza en la evidencia). El tratamiento con heparina se limitaría al contexto intraoperatorio y se evitaría antes y después de la cirugía. La monitorización posoperatoria del recuento de plaquetas para el HIT puede ser necesaria, incluso cuando no se administra heparina postoperatoria, debido a que el HIT de inicio tardío (autoinmunitario) comienza de 5 a 10 días después de que se haya expuesto a heparina.

Protocolos de anticoagulación con bivalirudina en cirugía cardiovascular:

Pre- conexión al circuito de CEC	bolo inicial: 1mg/kg + infusión continua 2,5mg/kg/h
Agregar BVL al circuito de la bomba ("priming")	50mg
Concentración plasmática objetivo de BVL*	>10µg/ml al inicio de la cirugía: si <10µg/ml bolo adicional 0,1-0,5mg/kg
Durante la cirugía- Infusión continua de BVL	2,5mg/kg/h hasta 15 minutos antes de desclampeo Si en 20 min no termina la cirugía dar bolo de 0,5mg/kg + reiniciar infusión a 2,5mg/kg/h
Monitoreo durante la cirugía	cada 15-30 min
Fin de cirugía:	discontinuar BVL 15 minutos antes de terminar la cirugía o del desclampeo

*La concentración objetivo >10 µg/ml equivale a aPTT >2-2,5 del basal y ACT >2,5 del basal. War-kent T. Heparin-Induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:638-48

Protocolo de anticoagulación con bivalirudina para *bypass* cardiopulmonar sin bomba

Dosis fuera de bomba	bolo inicial 0,75mg/kg + infusión continua 1,75mg/kg/hr
ACT objetivo >300 segundos	ACT 300<seg aumentar infusión de BVL 0,25mg/kg/hr o administrar bolo 0,1-0,5mg/kg
Mantener la infusión hasta 15 min antes de terminar la cirugía	

ACT: tiempo de coagulación activada. *EVOLUTION-OFF study. J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 686-92

Intervención cardiovascular percutánea (ICP).

- En pacientes con HIT agudo o HIT subagudo B, se sugiere bivalirudina (recomendación condicional, baja certeza en la evidencia). Si no se dispone de bivalirudina o falta experiencia institucional, podría utilizarse argatrobán. La heparina es una alternativa aceptable para los pacientes con HIT remoto o HIT subagudo si no se dispone de un anticoagulante no heparina o se carece de experiencia. Si se usa heparina, la exposición debe limitarse sólo al intraprocedimiento, evitándose antes y después del mismo.

HIT en pacientes con insuficiencia renal en diálisis.

- En HIT agudo o HIT subagudo para prevenir la trombosis del circuito de diálisis, se sugiere bivalirudina, argatrobán o danaparoid en lugar de otros anticoagulantes no heparínicos (recomendación condicional; certeza muy baja en el nivel de evidencia).
- En pacientes con HIT subagudo o HIT remoto se sugiere citrato regional en lugar de heparina u otros anticoagulantes que no sean heparina (recomendación condicional; certeza muy baja en la evidencia). El citrato no es apropiado para pacientes con HIT agudo, que requieren anticoagulación sistémica en lugar de regional.

Tratamiento y profilaxis de la TVP en pacientes con antecedente alejado de HIT.

- En pacientes con HIT remoto que requieren tratamiento o profilaxis de la TEV, se recomienda la administración de un anticoagulante no heparina (apixabán, dabigatrán, danaparoid, fondaparinux, rivaroxabán o VKA) en lugar de HNF o HBPM (recomendación fuerte, certeza muy baja en la evidencia). Para recomendaciones sobre la elección del anticoagulante no heparina para la profilaxis de TEV, consulte la guía de la Sociedad Argentina de Hematología para la Prevención del Tromboembolismo Venoso en Pacientes Hospitalizados Quirúrgicos y Profilaxis para pacientes médicos hospitalizados y no hospitalizados.

HIT en el embarazo

Si bien el HIT durante el embarazo es infrecuente, es mandatorio **descartar otras causas más frecuentes de trombocitopenia** (síndrome HELLP, PTT, CID, trombocitopenia gestacional). Existe poca evidencia de seguridad con el uso de anticoagulantes no heparina. Los AVK muestran un perfil de seguridad aceptable en el segundo y tercer trimestre del embarazo. El danaparoid no cruza la barrera placentaria y se ha utilizado en embarazadas con HIT. El uso de fondaparinux es una opción si no está disponible danaparoid, existen datos que pequeñas cantidades cruzan la barrera placentaria y la experiencia en embarazo es limitada (especialmente en el tercer trimestre). Los DOACs están contraindicados en el embarazo.

Identificación de emergencia

En pacientes con antecedentes de **HIT en los últimos 3 meses**, se sugiere llevar un identificador de emergencia (por ejemplo, un colgante o brazalete de emergencia) como también incorporar avisos de alerta en los sistemas de historias clínicas electrónicas y/o ficha institucional de identificación del paciente.

HIT autoinmune

El manejo de las variantes denominadas grupalmente como HIT autoinmune resulta un desafío y requiere de terapéuticas adicionales. Se observa HIT clínica en ausencia de exposición previa o más allá de los 5-7 días de haber suspendido heparina.

Deben tratarse como si tuvieran HIT. Es crucial confirmar que el paciente no está experimentando ninguna exposición continua o nueva a la heparina que pueda ser responsable de una aparente resistencia al tratamiento.

Las drogas utilizadas en HIT descritas previamente, se utilizan en pacientes con aHIT. Tener en cuenta que pueden existir, aunque de manera muy poco frecuente, reactividad cruzada de los anticuerpos contra danaparoid o fondaparinux.

Inmunoglobulina intra venosa (IgIV):

A diferencia de lo que ocurre en HIT, en los pacientes con aHIT el uso de IgIV interfiere rápidamente en la patogénesis de la enfermedad, bloqueando la activación plaquetaria inducida por los anticuerpos. Varios informes han descrito el uso exitoso de IgIV en pacientes con HIT refractaria. Un informe de 2017 describió a tres pacientes con HIT refractario con trombocitopenia severa y prolongada después

de la interrupción de la heparina, que presentaron rápida respuesta con recuperación del recuento plaquetario luego de la administración de inmunoglobulina intravenosa (IgIV; dosis, 1 g/kg por día durante dos días). En cada caso, la IgIV inhibió significativamente la activación plaquetaria mediada por anticuerpos en el ensayo de expresión de P-selectina dependiente de PF4 a concentraciones alcanzables in vivo.

Otros informes han descrito casos con respuestas similares a la IgIV en dosis que incluyen 400 mg/kg por día o 1 g/kg por día durante dos a cuatro días.

En 2019 Warkentin en su revisión describe el uso de IgIV en dosis altas como tratamiento adjunto a la anticoagulación en pacientes con HIT. También analiza el uso de IgIV para prevenir la HIT aguda con re-exposición planificada a heparina en pacientes con anticuerpos positivos.

Sobre la base de estas consideraciones el uso de IgIV se limitaría a las siguientes situaciones:

- Cuando se sospecha aHIT
- Pacientes con HIT que presentan trombosis recurrente, con el tratamiento estándar
- Necesidad de re-exposición a heparina con positividad de anticuerpos anti-PF4.

La IgIV se puede administrar a una dosis de 1 g/kg una vez al día durante dos días o 0,4 g/kg/día durante cuatro o cinco días. No se dispone de pruebas que comparen diferentes regímenes en personas con HIT.

La variante VITT (trombocitopenia trombótica inmune inducida por vacunas contra COVID-19) tiene manejo similar al aHIT, con anticoagulación terapéutica con un anticoagulante no-heparina y administración de IgIV en dosis altas. La Sociedad Estadounidense de Hematología y la Sociedad Británica de Hematología también han publicado pautas de enfoque y tratamiento de esta entidad.

Plasmaféresis terapéutica:

La plasmaféresis terapéutica se ha descrito como una opción eficaz en HIT en tres situaciones particulares.

- 1- La plasmaféresis pre/perioperatoria junto con la anticoagulación con heparina intraoperatoria es una de las tres opciones de manejo para pacientes con HIT aguda o ensayo funcional positivo persistente y anticuerpos anti-PF4/Hep que requieren cirugía cardiovascular inmediata.
- 2- Cuando la anticoagulación no-heparina está contraindicada debido a un episodio hemorrágico grave, como la hemorragia intracerebral.
3. Ante la sospecha de aHIT. Para más detalles, remitimos al lector a la excelente revisión reciente de Onuoha et al.

Realidad en Argentina del tratamiento anticoagulante del HIT:

- Disponemos de bivalirudina con algunos períodos de faltante por dificultad de importación.
- No disponemos de danaparoid, argatrobán y fondaparinux.
- Disponemos de rivaroxabán, apixabán y dabigatrán

Bibliografía

- Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2015; 373:252-261. DOI: 10.1056/NEJMcp1411910.
- Amiral, J. *Transfusion and Apheresis Science.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2018.10.019>.

- Arepally, G. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Blood*. 2017. 25; 129(21):2864-2872.
- Linkins, L. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141:e495S.
- Sharifi, M. New Oral Anticoagulants in the Treatment of Heparin- Induced Thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2015; 135(4):607-9.
- Warkentin, T. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. *Blood*. 2017; 130(9):1104-1113.
- Cuker, A. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2018 Nov 27;2(22):3360-3392. DOI 10.1182/bloodadvances.2018024489.
- Martinuzzo ME. Actualización en el diagnóstico de HIT. *Revista Hematología. SAH* 2016; Vol 20:258-256.
- Colorio C. Trombocitopenia inducida por heparina (TIH). *Revista Hematología SAH*. 2012; Vol 16:25-28.
- Minet V, Dogné JM, Mullier F. Functional Assays in the Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Review. *Molecules*. 2017, 22, 617; doi:10.3390/molecules22040617.
- Favalaro EJ, McCaughan G, Pasalic L. Clinical and laboratory diagnosis of heparin induced thrombocytopenia: an update, *Pathology*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2017.02.005>.
- Bakchoul T, Zollner H, Greinacher A. Current insights into the laboratory diagnosis of HIT. *Int Jnl Lab Hem*. 2014, 36, 296–305.
- Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012 ;120(20):4160-7. doi: 10.1182/blood-2012-07-443051.
- Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT) Guidelines. *Thrombosis Canada*. 2018. <https://thrombosiscanada.ca/guides/>
- Runser A, Schaning C, Allemand F, Amiral J. An Optimized and Standardized Rapid Flow Cytometry Functional Method for Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Biomedicines*. 2021, 9, 296. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030296>
- Warkentin TE. Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(Suppl. 1):15-25. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12993>
- Anand Padmanabhan. IVIg for Treatment of Severe Refractory Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest*. 2017; 152(3):478-485. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.050.
- Theodore E. Warkentin. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Expert Review of Hematology*. 2019. DOI: 10.1080/17474086.2019.1636645
- Chinonso Onuoha. Therapeutic plasma exchange and intravenous immune globulin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: A systematic review. *Transfusion*. 2020;1–23. DOI: 10.1111/trf.16018.
- Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2017 Nov;15(11):2099-2114. doi: 10.1111/jth.13813.
- 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. doi: 10.1111/jth.15341. Epub 2021 May 20
- Platton S, Bartlett A, MacCallum P, Makris M, McDonald V, Singh D, Scully M, Pavord S Evaluation of laboratory assays for anti-Platelet Factor 4 antibodies after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *J Thromb Haemost*. 2021 May 10:10.1111/jth.15362. doi: 10.1111/jth.15362. Online ahead of print.PMID: 33973336
- Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (also termed Vaccine-induced Thrombotic Thrombocytopenia). American Society of Hematology, 2021. (Accessed May 25th 2021, <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>.)
- Pavord S, Lester W, Makris M, Scully M, Hunt B. Guidance from the Expert Haematology Panel (EHP) on Covid-19 Vaccine-induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis (VITT). (<https://bs-h.org.uk/media/19590/guidance-version-17-on-mngmt-of-vitt-20210420.pdf>)London, United Kingdom: British Society of Haematology; 2021 April 20,2021.

Trombosis venosa en sitios inusuales



Coordinador:

Maneyro, Alberto
amaneyro@gmail.com

Autores:

Beligoy, Luis
Fondevila, Carlos
Gallo, María del Carmen

Declaración de conflictos de interés:

Luis Beligoy declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Pfizer y Janssen por concepto de actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Introducción	337
Trombosis venosa cerebral.....	337
Trombosis venosa esplácnica.....	339
Bibliografía	343

Abreviaturas:

AAF	anticuerpos antifosfolipídicos
ACODs	anticoagulantes orales directos
AVK	anticoagulantes antivitaminas K
FR	factores de riesgo
FVL	factor V Leiden
HHcy	hiperhomocisteinemia
HNF	heparina no fraccionada
HBPM	heparina de bajo peso molecular
HIC	hemorragia intracerebral
HPN	hemoglobinuria paroxística nocturna
ITK	inhibidores de tirosina quinasa
MMII	miembros inferiores
MFP	mielofibrosis primaria
PT20210	mutación de la protrombina G20210A
PV	policitemia vera
RMN	resonancia magnética nuclear
SAF	síndrome antifosfolipídico
SBC	síndrome de Budd-Chiari
SMPC	síndromes mieloproliferativos crónicos Filadelfia negativos
SNC	sistema nervioso central
TAC	tomografía computada
TE	trombocitemia esencial
TEV	tromboembolismo venoso
TIPS	<i>shunt</i> portosistémico transyugular intrahepático
TV	trombosis venosa
TVC	trombosis venosa cerebral
TVE	trombosis venosa esplácnica
TVP	trombosis venosa profunda
TVPEH	trombosis de la vena porta extrahepática
TVSI	trombosis venosa en sitios inusuales
VCI	vena cava inferior

Introducción:

Las trombosis venosas en sitios inusuales constituyen manifestaciones infrecuentes y heterogéneas de la enfermedad tromboembólica venosa. Incluyen: trombosis venosa de miembros superiores, trombosis venosa cerebral, trombosis venosa esplácnica y pélvica y trombosis (oclusión) venosa de la retina.

A diferencia de la TVP de MMII, las TVSI guardan poca relación con los FR convencionales; según el sitio, las recurrencias son graves y en ocasiones con riesgo de vida, el manejo terapéutico tiene menos evidencia sólida y, mayoritariamente, se hace en base a opinión de expertos y extrapolando información obtenida en la TVP de MMII. El papel y, sobre todo, la duración de la anticoagulación, no están bien definidos, notándose una tendencia a mantener tratamiento anticoagulante indefinido.

Las TVSI guardan una relación “local” con patologías propias del órgano o sitio y relacionadas con anomalías anatómicas, catéteres, cirugía, infección/inflamación de vecindad o cáncer. La hipercoagulabilidad sistémica también tiene un papel: hasta 25% de las TVC y un tercio de las TVE se asocian a SMPC, HPN y trombofilias (SAF).

Trombosis venosa cerebral

La TVC afecta principalmente a individuos jóvenes (edad media: 34 años en mujeres, 42 años en varones), representa aproximadamente 0,5–1% de todos los accidentes cerebrovasculares, tiene una incidencia anual de 3–4 casos por millón en adultos y 5–7 casos por millón en niños y es más frecuente en mujeres (relación 3:1). Su sintomatología es inespecífica y su forma de comienzo es variable, por lo cual su diagnóstico requiere un alto grado de sospecha. La signo-sintomatología incluye: cefalea (75–90%), papiledema (30%), pérdida visual, diplopía, oftalmoplejía dolorosa (compromiso VI par). Hasta el 40% presenta convulsiones, déficits focales y trastornos de conciencia. La TVC puede afectar tanto a los senos venosos como a las venas cerebrales profundas; las localizaciones más frecuentes son: seno transversal (80–86%), seno sagital superior (60–65%) y múltiples (75%).

Con respecto al diagnóstico, la TAC puede mostrar signos directos (raros) o indirectos de trombosis (edema, infartos venosos isquémicos o hemorrágicos), pero es normal en cerca de 30% de los casos. El estudio más sensible es la RMN con venografía. Hasta 40% de los casos mostrará hemorragia cortical o profunda talámica (hemorragia talámica bilateral = TVC).

Los FR para TVC (identificables en el 85% de los casos) incluyen:

- Trauma o condiciones protrombóticas locales (85%): inflamación/infección en cuello, oído, mastoides, senos paranasales, meninges, traumas cefálicos, neurocirugías, tumores cerebrales, catéteres venosos yugulares, leucemias agudas con uso de L-asparaginasa.
- Anticonceptivos orales (≈50% de los casos)
- Embarazo (tercer trimestre y puerperio)
- Estados protrombóticos (30%) incluyendo SMPC, HPN, FVL, PT20210, HHcy, SAF
- Enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa)
- Deshidratación severa

La evolución de la TVC (más favorable que la de la trombosis arterial) es buena en el 80% de los casos, con recanalización parcial/total en 1–4 meses. El 10% quedará con alguna secuela neurológica. La mortalidad a 30 días es del 5%, en especial cuando hay compromiso de venas profundas, infección del SNC, tumores, hemorragia o coma. La recurrencia se ve en el 2 a 8% de los casos. La presencia de trombofilia tiene un impacto incierto en el riesgo de recurrencia: mientras algunos autores no consideran la presencia de trombofilia al momento de decidir la duración de la anticoagulación, otros recomiendan anticoagulación indefinida en todos los casos mientras algunos la limitan a las trombofilias de alto riesgo.

El tratamiento de la TVC incluye: medidas sintomáticas (manejo del edema cerebral y de las convulsiones), tratamiento antibiótico en los procesos infecciosos y el tratamiento antitrombótico.

Con respecto a la anticoagulación, varios estudios demostraron el beneficio del tratamiento inicial con heparina, por lo que los pacientes sin contraindicación para la anticoagulación deben ser tratados con dosis terapéuticas de HNF o de HBPM (2C). La HIC no es contraindicación (1C) aunque algunos algoritmos

posponen la anticoagulación por 7-10 días ante grandes infartos hemorrágicos. La heparina deberá mantenerse durante 7 a 14 días, mientras el paciente se estabiliza y mejoran la cefalea y el foco neurológico. Luego iniciar AVK, manteniendo RIN: 2-3 (2C). La duración óptima del tratamiento es desconocida. El estudio EXCOA-CVT comparará una anticoagulación corta (3-6 m) versus 12 meses. Al menos 3 meses en casos secundarios a una causa reversible. De 6 a 12 meses en casos espontáneos o asociados a una trombofilia menor. Considerar anticoagulación indefinida en casos espontáneos asociados a trombofilias de alto riesgo o mieloproliferativos o cuando la obstrucción venosa sea persistente y en casos recurrentes (2C). Cuando haya herniación inminente o, a pesar de tratamiento, el paciente presenta deterioro neurológico o coma, deberá investigarse la presencia de efecto de masa/hemorragia y considerar la craneotomía descompresiva. En los demás casos, considerar trombolisis local (casos con trombosis extensa y sin gran hemorragia, deterioro neurológico o coma persistente a pesar de heparina y no debidos a hemorragia) o terapia endovascular. El tratamiento trombolítico muestra una tasa de respuesta del 70% pero tiene riesgo de HIC o agravamiento de la preexistente. El estudio TO-ACT no encontró beneficios de sumar trombectomía mecánica y trombolisis local al tratamiento médico. Se sugiere limitar su uso a casos de TVC con progresión y deterioro documentados a pesar de anticoagulación y sin HIC (2C).

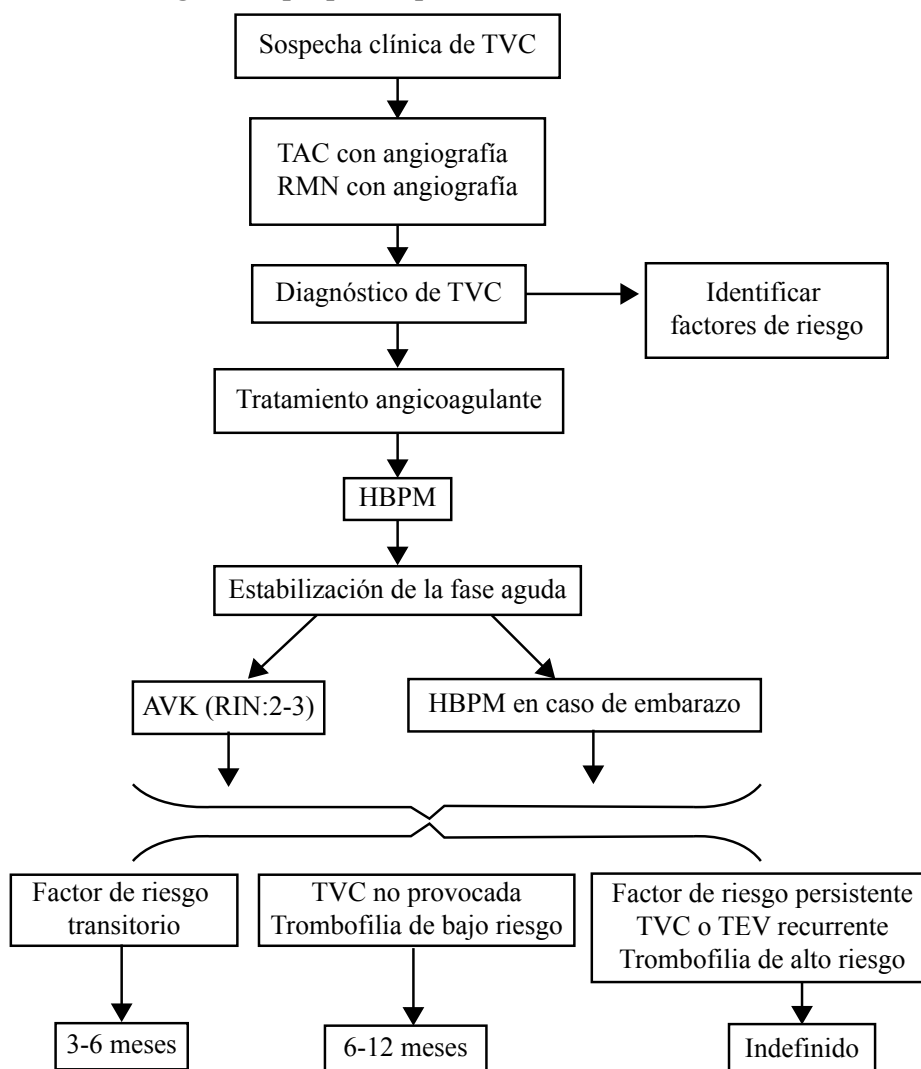
Casos asociados a mieloproliferativos deben manejarse con citoreducción,

Con respecto a los ACODs, sólo hay, al momento actual, un estudio randomizado (RE-SPECT CVT) que comparó dabigatrán (150 mg c/12 hs.) con warfarina (RIN: 2-3) luego de 15 días de heparina; se excluyeron pacientes con infección de SNC, trauma encefálico, cáncer activo e incapacidad para deglutir; no hubo recurrencias trombóticas ni diferencias en la tasa de recanalización ni en recuperación funcional; se observó menos sangrado mayor con dabigatrán (mayormente digestivo) que con warfarina (sobre todo, HIC). Un metaanálisis reciente, que incluyó 6 estudios, concluyó que los pacientes tratados con ACODs (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán) tuvieron tasas de recanalización y de recuperación funcional comparables a los tratados con warfarina (85%), con tendencia a menor sangrado mayor.

Sugerencias para el uso de ACODs en pacientes con TVC:

Contraindicados	Pacientes con convulsiones (interacciones con drogas antiepilépticas: carbamacepina, difenilhidantoína, fenobarbital, ácido valproico) Pacientes con trastornos de conciencia (incapacidad de deglutir)
Precaución	TVC asociada a infecciones, neoplasias o trauma de SNC
Considerar su uso	TVC con manifestaciones clínicas leves o moderadas HIC concomitante (una vez lograda la estabilidad clínica)

Prevención secundaria: en situaciones de alto riesgo en pacientes que han sufrido un primer episodio de TVC se sugiere seguir las recomendaciones de las guías de profilaxis del TEV extracraneal. En mujeres con historia de TVC es razonable indicar profilaxis con HBPM en futuros embarazos y durante el posparto.

Algoritmo propuesto para el tratamiento de la TVC**Trombosis venosa esplácnica**

La TVE incluye: síndrome de Budd-Chiari (SBC), trombosis de la vena porta extrahepática (TVPEH), trombosis venosa mesentérica (TVM) y trombosis de la vena esplénica.

La mayor frecuencia de TVE corresponde a TVPEH seguida de la TVM. En un tercio de los casos hay compromiso múltiple.

El síntoma más frecuente es el dolor en hemiabdomen superior, (40-60%). La clínica también incluye: abdomen agudo quirúrgico por infarto intestinal (hasta 50% en TVM) y complicaciones propias de la trombosis, como sangrado variceal y ascitis por hipertensión portal (SBC, TVPEH). Existen formas asintomáticas, de hallazgo incidental e instalación crónica, con repermeabilización, flujo arterial suficiente y desarrollo de colaterales.

El SBC (obstrucción al flujo venoso hepático hepatófuco de las venas suprahepáticas ±VCI) es infrecuente en occidente (1:1000000). Los factores locales tienen poco impacto en su desarrollo; se asocia fuertemente con estados protrombóticos (hasta 50% SMPC. o JAK2+, 15-50% trombofilias o anovulatorios, 10% HPN). Sus formas de presentación clínica son: fulminante (5%; necrosis hepática extensa, con encefalopatía hepática), aguda (20%; ascitis y necrosis hepática de desarrollo rápido, sin circulación colateral), crónica (60%; hepatoesplenomegalia, ascitis, ictericia) y asintomática (15%).

La TVPEH es responsable de 5-10% de todos los casos de hipertensión portal en occidente. Un tercio de

los casos se asocia con cirrosis avanzada. En pacientes no cirróticos, 33% de los casos se asocia con SMPC (aún asintomáticos), 33% con cáncer y 12-50% con trombofilias o AAF. Sus formas de presentación clínica son: aguda (dolor abdominal, fiebre y diarrea, sin hipertensión portal ni circulación colateral), crónica (hipertensión portal con circulación colateral -cavernoma portal e hiperesplenismo) y asintomática (hallazgo).

La TVM tiene una incidencia de 2,7/100000/año, representa 5-15% de todos los eventos isquémicos mesentéricos y se asocia a TVPEH en 70% de los casos. Tiene gran relación con el daño vascular directo asociado a cáncer, infección/inflamación o cirugía (páncreas o intestino). El diagnóstico es difícil y la clínica inespecífica. Sus formas de presentación clínica son: aguda (dolor abdominal de comienzo brusco (trombosis submucosa), con alto riesgo de infarto intestinal (trombosis transmural), perforación, peritonitis, sangrado y mortalidad cercana al 50%), subaguda (dolor abdominal de varios días de evolución y sangrado manifiesto u oculto) y crónica (hipertensión portal y circulación colateral).

La TV esplénica se ve acompañando a pancreatitis agudas o crónicas o como complicación de la esplenectomía en citopenias autoinmunes. Los casos posquirúrgicos pueden cursar asintomáticos y resolver espontáneamente.

El diagnóstico de la TVE se hace por: ecodoppler (alta sensibilidad para SBC y TVPEH), TAC o RMN. AngioTAC es de primera línea ante sospecha de TVM.

Ante una TVE buscar cirrosis y tumores abdominales. Sin embargo el 50% de los casos presenta otros FR:

- SMPC: presentes en 50% SBC y en 25-33% TVPEH. PV >>>TE >MFP. La mutación JAK2 V617F está presente en uno de cada 2 SBC y en uno de cada 3 TVPEH, aún en ausencia de manifestaciones clínicas y del hemograma de síndrome mieloproliferativo. Las mutaciones CALR y MPL tienen bajo riesgo de TVE.
- HPN
- Embarazo y, especialmente, puerperio
- Anticonceptivos orales
- Trombofilia: déficit de inhibidores naturales (su diagnóstico es dificultoso cuando hay fallo hepático), FVL (más frecuente en SBC), PT20210 (más frecuente en TVPEH), SAF (15% en SBC, 11% en TVPEH)
- Enfermedad de Behçet
- En 25% de los pacientes se encuentran múltiples FR

Existen factores locales precipitantes (60% de las TVPEH; infrecuentes en SBC):

- Cirrosis hepática (0,6-16%)
- Infección (tromboflebitis séptica portal o pileflebitis) o inflamación: apendicitis, colecistitis, pancreatitis, diverticulitis, abscesos, enfermedades intestinales inflamatorias
- Cirugía abdominal con daño venoso: esplenectomía, colecistectomía, *bypass* gástrico, colectomía
- Traumatismos abdominales
- Neoplasias: hepatocarcinoma, cáncer gástrico y de páncreas

La evolución de las TVE es variable. El SBC agudo se manifiesta con falla hepática, coagulopatía y ascitis; la evolución a la cronicidad lleva a la cirrosis. En TVPEH puede observarse hipertensión portal, hiperesplenismo y cavernomatosis. La TVM es la que presenta los riesgos más graves: isquemia intestinal con perforación, peritonitis o sangrado. El riesgo de recurrencia llega al 30-40% en cirróticos y es variable en no cirróticos: mayor cuando hay compromiso múltiple, recanalización incompleta, presencia de trombofilia o SMPC o en ausencia de anticoagulación; la recurrencia en TVM puede ser muy grave.

Tratamiento

TVE aguda. Se sugiere el uso de heparina corriente o HBPM seguida de AVK (1C) iniciando lo antes posible. La anticoagulación previene la extensión de la trombosis y la isquemia, favorece la recanalización de trombos agudos/subagudos, reduce las recurrencias y favorece el sangrado. HBPM sería preferible a AVK al menos inicialmente, hasta completar la profilaxis del sangrado variceal y también en cáncer activo, enfermedad hepática avanzada o plaquetopenia <50000.

En SBC se recomienda anticoagulación indefinida a fin de evitar el riesgo de cronificación y cirrosis. La presencia de coagulopatía no contraindica la anticoagulación aunque el sangrado no es infrecuente.

En TVPEH la anticoagulación deberá mantenerse al menos 3 meses en casos secundarios a cirugía, infección, factor de riesgo reversible o si hay riesgo de sangrado. Considerar anticoagulación extendida/indefinida cuando el evento fue espontáneo, en presencia de FR permanente, cuando la recanalización fue incompleta y el riesgo de sangrado no está aumentado (2C). En casos asociados a cirrosis la recurrencia de la trombosis portal es muy alta en ausencia de anticoagulación, así como es muy elevado el riesgo de sangrado por anticoagulación. Deberá considerarse en cada caso el beneficio de la anticoagulación indefinida con el objeto de favorecer la recanalización portal y evitar la recurrencia. La anticoagulación estaría indicada en candidatos a trasplante hepático y también en aquellos con compromiso venoso mesentérico y cuando exista un FR persistente (2C). La enoxaparina se ha empleado como prevención primaria de la trombosis portal y de la descompensación hepática en enfermedad avanzada pretrasplante.

En TVM la recurrencia es un evento frecuente y grave por lo que se recomienda anticoagulación indefinida mientras el riesgo de sangrado no esté aumentado.

En ocasiones el deterioro clínico persiste o progresa a pesar de la anticoagulación. En esos casos las opciones incluyen: angioplastia ± *stent* (casos asociados a membrana o alteración anatómica de vena suprahepáticas o VCI), trombolisis transcatéter con t-PA, *shunt* portosistémico (por TIPS o cirugía) y trasplante hepático (necesario en 10-20% de los SBC, con sobrevida a 5 años del 80%) (1C).

En TVM y cuando haya isquemia transmural con necrosis intestinal, peritonitis o hemorragia, estará indicada la resección quirúrgica del segmento comprometido y/o la descompresión venosa con trombectomía o *bypass* mesentero-ovárico y anticoagulación posterior (1B).

En TVE asociadas a cirrosis y/o hipertensión portal, la plaquetopenia puede complicar el manejo de los anticoagulantes. Por debajo de 50000, utilizar dosis reducidas. Por debajo de 20000-30000, suspender la anticoagulación.

En SMPC considerar la citorreducción y el uso de aspirina. La flebotomía sola no es adecuada como único tratamiento citorreductor (se han observado recurrencias a pesar de un hemograma “adecuado”). Se ha sugerido una citorreducción más intensa (hematocrito \approx 42%, plaquetas <200 mil), así como combinar anticoagulación más aspirina o considerar ruxolitinib.

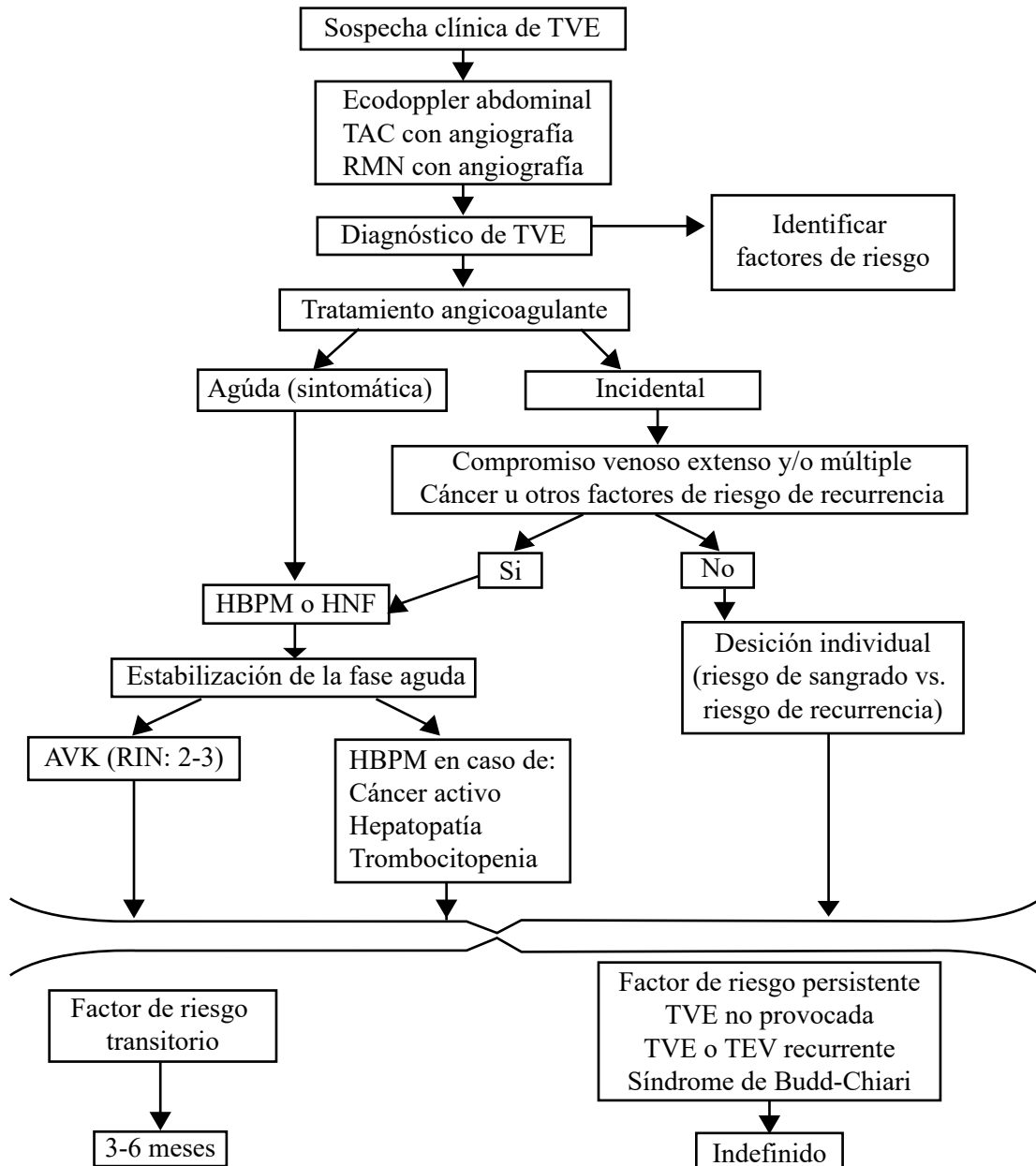
TVE crónica. El tratamiento es menos claro. En las formas crónicas de TVPEH la anticoagulación podría ser de utilidad para prevenir recurrencias en casos sin hipertensión portal ni cavernomatosis, así como en casos asociados a trombofilia. Las guías de la Asociación Norteamericana para el estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD) recomiendan tratamiento anticoagulante a largo plazo en pacientes con trombosis venosa portal sin cirrosis y con al menos un factor de riesgo protrombótico persistente y no corregible, iniciándolo una vez instituida la profilaxis de sangrado variceal en pacientes con várices gastroesofágicas.

TVE asintomática: hallazgo incidental por ej., durante la evaluación del paciente con cáncer. La mayoría de estos pacientes tendrá cirrosis, cáncer o algún factor de riesgo permanente. Las guías ACCP 2012 recomiendan anticoagulación si la trombosis es aguda o progresiva o en presencia de cáncer activo (2C).

Con respecto a los ACODs, sólo hay, al momento actual, un estudio randomizado que comparó rivaroxabán con warfarina, en pacientes con TVPEH aguda no neoplásica: rivaroxabán mostró alta tasa de resolución de la trombosis, sin sangrado mayor, recurrencia o mortalidad. El estudio observacional retrospectivo más grande comparó dabigatrán, rivaroxabán y apixabán con enoxaparina y warfarina en pacientes con TVPEH no cirrótica; los ACODs mostraron mayor resolución completa de la trombosis con menor tasa de sangrado mayor. En un metaanálisis reciente, que incluyó 97 estudios, las tasas de recurrencia trombótica y sangrado mayor fueron similares para ACODs y antivitamina K.

Sugerencias para el uso de ACODs en pacientes con TVE:

Contraindicados	Disfunción hepática severa: • Dabigatrán y apixabán: Child-Pugh C • Rivaroxabán: Child-Pugh B y C Insuficiencia renal severa Trombocitopenia severa
Precaución	Cáncer gastrointestinal (riesgo de sangrado, malabsorción) TVM con isquemia intestinal o cirugía (malabsorción) TVE crónica o cavernoma Várices gastroesofágicas Uso de ITK e inhibidores de JAK2
Considerar su uso	TVE en pacientes no cirróticos no neoplásicos TVE incidental

Algoritmo propuesto para el tratamiento de la TVE

Bibliografía

- Ageno W, Beyer-Westendorf J, Garcia D et al. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41:129-143.
- Bose G, Graveline J, Yogendrakumar V et al. Direct oral anticoagulants in treatment of cerebral venous thrombosis: a systematic review. *BMJ Open*. 2021; 11: e040212. doi:10.1136/bmjopen-2020-040212.
- Capecchi M, Abbattista M, Martinelli I. Cerebral venous sinus thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2018; 16: 1918–1931.
- DeLeve L, Valla D, 2 and Garcia-Tsao G. AASLD Practice Guidelines – Vascular Disorders of the Liver. *Hepatology*. 2009; 49(5): 1729-1764.
- Dentali F, Ageno W. Cerebral vein thrombosis. *Intern Emerg Med*. 2010; 5: 27-32.
- Einhaupl K, Stam J, Bousser MG et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol*. 2010; 17: 1229-1235.
- Fatima M, Asghar M, Abbas S et al. An Observational Study to Evaluate the Effectiveness of Rivaroxaban in the Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Cureus*. 13(3): e13663. DOI 10.7759/cureus.13663.
- Martinelli I, De Stefano V. Rare thromboses of cerebral, splanchnic and upper-extremity veins: A narrative review. *Thromb Haemost*. 2010; 103: 1136-1144.
- Parikh S, Shah R, Kapoor P. Portal Vein Thrombosis. *Am J Med*. 2010; 123: 111-119.
- Powell M, Tremolet de Villers K, Schwarz K et al. A Single-Center Retrospective Evaluation of the Use of Oral Factor Xa Inhibitors in Patients With Cerebral Venous Thrombosis. *Ann Pharmacother*. 2020; 55(3): 286-293.
- Riva N, Ageno W, Poli D et al. Safety of vitamin K antagonist treatment for splanchnic vein thrombosis: a multicenter cohort study. *J Thromb Haemost*. 2015; 13: 1019-1027.
- Riva N, Ageno W. Approach to thrombosis at unusual sites: Splanchnic and cerebral vein thrombosis. *Vasc Med*. 2017;22(6): 529-540.
- Riva N, Ageno W. Direct oral anticoagulants for unusual-site venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021; 5: 265–277.
- Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42: 1158-1192.
- Shatzel J, O'Donnell M, Olson S et al. Venous Thrombosis in Unusual Sites: A practical review for the Hematologist. *Eur J Haematol*. 2019; 102(1): 53-62.
- Stam J. Thrombosis of the Cerebral Veins and Sinuses. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1791-1798.
- Tait C, Baglin T, Watson H et al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol*. 2012; 159: 28-38.
- Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, Primignani M and Valla DC. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 1713-1723.

Síndromes de fallo medular



Coordinador:

Brodsky, Andrés L
albrodsky01@yahoo.com.ar

Autores:

Elena, Graciela
Milovic, Vera
Ramos, Anahí
Rossi, Blanca de los Milagros
Watman, Nora

Declaración de conflictos de interés:

Andrés Brodsky declara haber recibido honorarios por parte de Alexion Pharma y Raffo en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Vera Milovic declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi y Novartis Argentina por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Nora Watman declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Genzyme 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.

Índice

Fallo medular	347
Aplasia medular adquirida	347
Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)	354
Leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG)	361
Síndrome de fallo medular hereditario	368
Anemia de Blackfan-Diamond	370
Anemia de Fanconi	374

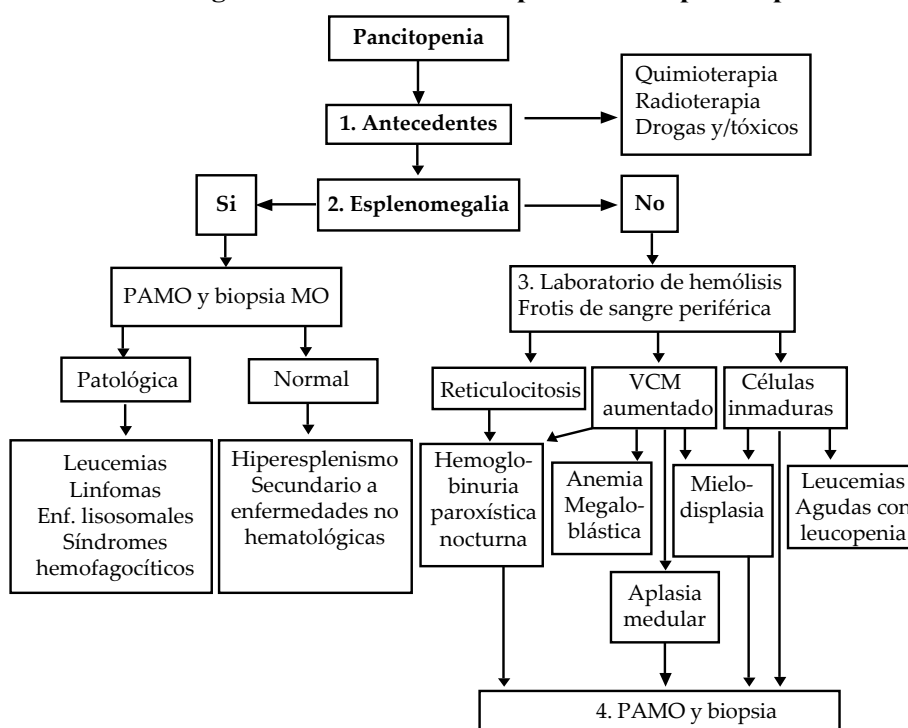
Fallo medular

Se define a la falla medular como una producción disminuida de uno o más de los linajes hematopoyéticos principales.

Patogenia

En los fallos medulares primarios, la disminución de la hemopoyesis se debe a una enfermedad primaria de la médula ósea, en cuya etiopatogenia intervienen alteraciones genéticas de las células madre hemopoyéticas y fenómenos de autoinmunidad. Siempre habrá que descartar previamente carencias de nutrientes, toxicidad por drogas, químicos o radiaciones, enfermedades neoplásicas, metabólicas o inflamatorias, que pueden afectar la hematopoyesis.

Algoritmo de estudio en el paciente con pancitopenia



Clasificación

El fallo medular primario puede deberse a alguno de los síndromes hereditarios y manifestarse a edad temprana, o más tardíamente; o ser adquirido y diagnosticarse en cualquier momento de la vida, como consecuencia de fenómenos inmunes o de otras noxas para las células madre hemopoyéticas. Dada la superposición de edades, y las diferencias patogénicas (genética vs. autoinmunidad), terapéuticas y de pronóstico entre ambos tipos de fallo medular primario, es trascendente descartar los síndromes hereditarios en pacientes de edades pediátricas y adultos jóvenes.

Síndromes de fallo medular adquirido

Aplasia medular adquirida

1. Definiciones y epidemiología

La aplasia medular adquirida (AMA) es un síndrome caracterizado por médula ósea hipocelular junto con el compromiso de al menos 2 líneas celulares en sangre periférica. Se clasifica según la profundidad de las citopenias en:

Tabla. Criterios diagnósticos de aplasia medular

	Aplasia no severa	Aplasia severa	Aplasia muy severa
Serie eritroide	Hb < 10 gr/dL	reticulocitos < 60 x10 ⁹ /L	reticulocitos < 60 x10 ⁹ /L
Serie neutrofilica	1,5 a 0,5 x 10 ⁹ /L	0,5 a 0,2 x 10 ⁹ /L	< 0,2 x 10 ⁹ /L
Serie plaquetaria	50 a 20 x 10 ⁹ /L	< 20 x 10 ⁹ /L	< 20 x 10 ⁹ /L
Celularidad medular	< 25%	< 25%	< 25%

2. Patogenia

Se considera a la AMA como un proceso autoinmune en el que se produce la activación, por un mecanismo aún no identificado, de células T citotóxicas que determina la destrucción inmune de células madre y progenitoras hematopoyéticas, y del microambiente.

3. Antecedentes y examen físico

- a. Evaluación de antecedentes de exposición a tóxicos e ingesta de medicamentos durante los últimos 6 meses (**ver Tablas 1 y 2**)

Tabla 1. Agentes etiológicos como contaminantes ocupacionales o ambientales con relación a la aplasia medular:

Benceno y otros solventes (evidencia basada en grandes estudios)
Pesticidas agrícolas: organoclorados (ej.: lindano), organofosforados y carbamatos (principalmente reportes de casos)
Agentes lubricantes y agua no embotellada
Drogas recreacionales: metanfetaminas, éxtasis, etc. (reportes de casos)

Tabla 2. Drogas en las que ha sido comunicada su asociación con anemia aplásica:

Grupos de drogas	Drogas
Antibióticos	Cloranfenicol, sulfonamidas, cotrimoxazol, linezolid
Antiinflamatorios	Oro, penicilamina, fenilbutazona, indometacina, diclofenac, naproxeno, piroxicam, sulfasalazina.
Anticonvulsivantes	Fenitoína, carbamacepina
Antitiroideos	Carbimazol, tiouracilo.
Antidepresivos	Fenotiazinas, quetiapina
Antidiabéticos	Clorpropamida, tolbutamida
Antimaláricos	Cloroquina
Otros	Mebendazol, tiazidas, alopurinol.

En caso de detectarse un fármaco sospechoso debe evitarse la reexposición posterior.

- b. Examen físico:

La presencia de organomegalias (esplenomegalia, adenomegalias, etc.) hace improbable el diagnóstico de aplasia medular.

4. Estudios en el paciente con pancitopenia

- Hemograma con reticulocitos.
- Bioquímica de la sangre: estudios de función renal, lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina total y directa, haptoglobina, función tiroidea, hepatograma.
- Frotis de sangre periférica.
- Punción aspiración de médula ósea (PAMO) y biopsia de médula ósea (BMO): es importante que el

taco tenga al menos 1,5 a 2 cm.

5. Citometría de flujo de médula ósea/sangre periférica: para descartar la presencia de blastos y pequeños clones HPN.
6. Estudio citogenético: 10% los pacientes con AMA pueden presentar clones con alteraciones citogenéticas en ausencia de síndrome mielodisplásico (SMD). Frecuentemente el estudio resulta negativo, por ausencia de células. Se recomienda técnica de FISH para alteraciones en los cromosomas 5 y 7.
7. Serologías virales: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), virus de la hepatitis C (HCV), virus de la hepatitis A (HAV), virus de Epstein Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus herpes 6 (HHV6) y parvovirus.
8. Descartar enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico (LES).
9. Estudio de fragilidad cromosómica por test de diepoxibutano (DEB) para descartar anemia de Fanconi.
10. Estudio de HLA en búsqueda de potenciales donantes ante la indicación de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

5. Diagnósticos diferenciales de la aplasia medular adquirida:

1. Síndrome mielodisplásico hipoplásico (SMDH): en la biopsia de MO puede observarse displasia intensa de la serie roja, tanto en SMD como en AMA. En ésta no se observa displasia de las series megacariocítica ni granulocítica, hallazgos propios de un SMDH. La hipoplasia severa puede impedir visualizar la displasia en las series granulocítica y megacariocítica.
2. Leucemias agudas, que debutan con una fase hipoplásica.
3. Leucemia de células vellosas sin esplenomegalia.
4. Linfoma Hodgkin o no Hodgkin en médula ósea con mielofibrosis.
5. Infección micobacteriana.
6. Anorexia nerviosa o desnutrición prolongada.
7. HPN: hasta 50% de los pacientes con AM presentan pequeños clones HPN en ausencia de anemia hemolítica. Estos pacientes tienen mayor tasa de respuesta al tratamiento inmunosupresor.

6. Tratamiento

Las opciones terapéuticas disponibles son:

6.1. Trasplante de células progenitoras hemopoyéticas (TCPH)

El trasplante de donante relacionado histoiéntico constituye el tratamiento de primera línea en pacientes pediátricos o adultos hasta 40 años en aplasias severas y muy severas.

Trasplante de CPH de donante no relacionado, en adultos, se lo considera ante la falta de respuesta al tratamiento inmunosupresor. En niños se recomienda iniciar búsqueda de donante no relacionado (10/10 o 9/10) en caso de no contar con hermano histoiéntico y no postergar el trasplante, dado que este procedimiento se asocia a una recuperación más rápida de la hematopoyesis.

El trasplante de donante relacionado haplooiéntico es indicado solamente ante falta de respuesta a tratamiento IS y de donante histocompatible, relacionado o no relacionado.

6.2. Tratamiento inmunosupresor (IS):

Se indica en pacientes mayores de 40 años o que no cuenten con donante histoiéntico relacionado. El tratamiento histórico se basa en la combinación de globulina antitimocito (ATG), ciclosporina (CSA) y metilprednisona

1. **Globulina antitimocito (ATG):** obtenida por inmunización de conejos o caballos con timocitos humanos. En la actualidad, en la Argentina no se comercializa la ATG equina, de elección por haber sido superior en estudios prospectivos comparativos. Sin embargo, estudios recientes, retrospectivos, de registro, reportan resultados similares con ATG de conejo a los reportados con ATG equina.

Mecanismos de acción:

- a. Produce intensa depleción de las células T en sangre, bazo, ganglios, por lisis mediada por complemento.
- b. Modula los mecanismos de activación, *homing* y citotoxicidad de las células T.
- c. Induce apoptosis de células B, NK y monocitos, pero de mediana magnitud.

Dosis:

- ATG de conejo: 3,75 mg/kg/día x 5 días. Dosis menores se han asociado con menor tasa de respuesta. La infusión se realiza durante 8-12 horas, a través de un acceso venoso central, con intensa premedicación (difenhidramina, antitérmicos, hidrocortisona), para reducir las reacciones a la infusión, que suelen ser severas: fiebre, temblores, eritema, hipertensión, hipotensión, plaquetopenia. Existe el riesgo potencial de anafilaxia, en cuyo caso el paciente deberá recibir otra variedad de ATG.

La enfermedad del suero, consecuencia de la administración de esta proteína heteróloga, puede ocurrir entre 7 y 14 días de iniciada la infusión. Se previene con la administración de metilprednisona y se trata con hidrocortisona hasta la mejoría del cuadro.

2. Metilprednisona: a dosis de 2 mg/kg/día desde el día 1 a 5 de ATG, de 1 mg/kg/día desde el día 6 al 11 y descenso gradual hasta suspensión el día 21. Se administra para controlar los efectos secundarios de ATG.

3. Ciclosporina A: inhibidor potente de los linfocitos T, vía inhibición de la calcineurina.

Dosis: 5 mg/kg/día repartido en dos tomas, cada 12 horas, comenzando el mismo día que la ATG, o más tardíamente, una vez suspendida la metilprednisona.

Nivel aconsejado: 150-250 µg/L en adultos y niños.

Se debe iniciar el tratamiento inmunosupresor lo más tempranamente posible, pero luego del tratamiento y control de infecciones severas, dado que el estado inmune del paciente se agravará los primeros meses post infusión de la ATG.

4. Eltrombopag: agonista del receptor de trombopoyetina de bajo peso molecular, sintético, no peptídico, oral. Reacciona con el dominio transmembrana del receptor de trombopoyetina ubicado en la superficie de las células progenitoras hematopoyéticas (c-MPL).

Activa vías de señalización y de transcripción – JAK/STAT y MAPK que inducen diferenciación de progenitores de MO.

Aprobado desde 2019 para su uso en primera línea de tratamiento en combinación con CSA y ATG. Dosis: 150 mg/día, debe tomarse 2 horas antes y 4 horas después de las comidas. Se administra durante 6 meses.

6.3. Respuesta al tratamiento:

Las tasas históricas de respuesta publicadas son de 50% -70% con el uso de ATG de caballo y en el orden de 35 a 50% con el uso de ATG de conejo. Sin embargo, publicaciones recientes de registros internacionales reportan tasas de respuesta global con ATG de conejo de alrededor de 65%. El agregado de eltrombopag aumenta la tasa de respuesta global a 94% y la tasa de RC a 54% a los 6 meses.

La respuesta es evidente a los 3-4 meses de iniciado el tratamiento. Un número importante de pacientes presenta respuesta a partir de los 6 meses. La calidad de la respuesta puede mejorar con el tiempo.

La respuesta al tratamiento con Atg/CSA/ Eltrombopag, ocurre más tempranamente en un porcentaje significativo de pacientes.

La mortalidad temprana reportada internacionalmente es de hasta 6%. Se desconoce la tasa de mortalidad temprana en Argentina.

Tipos de respuesta al tratamiento inmunosupresor:

a- Respuesta completa (RC): independencia transfusional asociada a recuentos

- Hb > 11 g/dL
- plaquetas > 100 x 10⁹/L
- neutrófilos > 1,5 x 10⁹/L

La RC se logra en menos del 50% de los pacientes respondedores.

b- Respuesta parcial (RP): independencia transfusional, pero sin lograr los valores de RC en el hemograma. Los valores del hemograma deben ser confirmados en 2 controles sucesivos, separados por un intervalo de 4 semanas.

c- No respondedores (NR): no obtienen la independencia transfusional. La no respuesta puede definirse recién a los 6 meses de recibido el tratamiento IS.

7. Pacientes refractarios al primer ciclo de tratamiento inmunosupresor

El TCPH, constituye la mejor opción terapéutica en estos casos. Algunos pacientes pueden presentar respuesta a:

1. Segundo ciclo de GAT y CSA (30%).
2. Danazol: logra 20% de RC a 3 meses de iniciado el tratamiento. Es una opción terapéutica para los pacientes mayores de 70 años, con estricto monitoreo de efectos adversos.
3. Aumentar los niveles de CSA: puede mejorar la respuesta.
4. Eltrombopag: tanto el NIH como el EBMT han reportado, tasas de respuesta de hasta 40% en pacientes refractarios tratados con eltrombopag y ciclosporina o eltrombopag solo luego de 12 a 16 semanas de tratamiento.

Se observó progresión clonal en 20% de pacientes clasificados como “no respondedores”.

8. Recaída de la enfermedad

Es la reaparición de pancitopenia, luego de por lo menos 3 meses de independencia transfusional, tras excluir la progresión clonal a leucemia mieloide aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico (SMD).

Las tasas de recaída publicadas varían entre el 13% en pacientes pediátricos al 20% en adultos. Tratamientos posibles:

- Un nuevo ciclo de ATG / CSA, / Eltrombopag
- Eltrombopag y ciclosporina.
- Danazol y ciclosporina.
- Ciclosporina sola.
- Eltrombopag solo.

Tasas reportadas de respuesta: 30 a 60%.

9. Suspensión de la ciclosporina (CSA)

Debe iniciarse luego de al menos 3 meses de haber logrado la mejor respuesta hematológica. El descenso debe ser muy lento, aproximadamente 10% de la dosis de CSA por mes. Un 15% a 20% de los pacientes requieren CSA en forma crónica.

9. Suspensión de Eltrombopag:

Se suspende luego de 24 semanas si no hubiera respuesta. En caso de respuesta, se inicia la suspensión luego de lograda una respuesta de al menos 50.000 plaquetas/mm³. Descenso progresivo. Con la suspensión puede observarse caída de los recuentos, los que en su mayoría, se recuperan al retomar su administración.

10. Rol del G-CSF en el tratamiento de la aplasia medular adquirida

El agregado de G-CSF no ha demostrado aumentar la tasa de respuestas, ni la sobrevida global. Se asocia a menor incidencia de infecciones y reducción en los días de internación. Se recomienda su uso en caso de infección severa.

11. Tratamiento de la AM en pacientes embarazadas

En mujeres tratadas previamente con IS el embarazo puede inducir recaídas de la enfermedad en un 33% de los casos, pero no en aquéllas tratadas con un TCPH.

La enfermedad puede remitir espontáneamente cuando finaliza el embarazo.

Este período presenta riesgos de complicaciones en la madre y el feto. Los bebés nacidos vivos se desarrollan normalmente.

Se recomienda:

- Mantener un nivel de plaquetas en SP > 20.000/μL
- Iniciar tratamiento sólo si la paciente presenta requerimiento transfusional. Se desaconseja utilizar ATG, dado que es potencialmente riesgoso. El uso de CSA es seguro para la madre y para el feto.
- No hay experiencia con el uso de eltrombopag en embarazadas, por lo que no se aconseja su uso.

12. Medidas de soporte

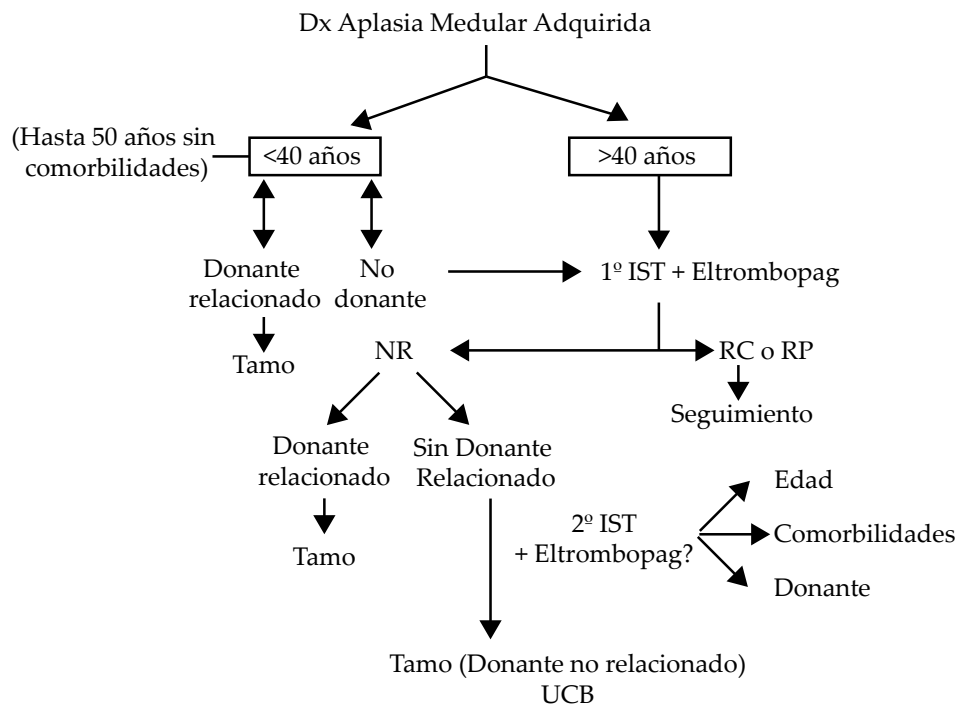
- 1- Transfundir plaquetas si el nivel es $< 10.000/\text{mm}^3$ o < 20.000 plaquetas/ mm^3 en caso de fiebre.
- 2- Durante la administración de ATG mantener un nivel de plaquetas $> 30.000/\text{mm}^3$. No transfundir durante la infusión de ATG.
- 3- Mantener una Hb ≥ 7 g/dL, de acuerdo a las comorbilidades y estado hemodinámico del paciente.
- 4- Transfundir sólo productos leucodepletados de glóbulos rojos y plaquetas, para evitar desarrollo de Ac anti HLA.
- 5- Transfundir hemoderivados irradiados para evitar el injerto contra huésped (GVH) transfusional.
- 6- En el paciente neutropénico severo se recomienda: aislamiento, higiene bucal, antisepsia local, dieta baja en contenido bacteriano y habitación con filtros HEPA, de estar disponible esta opción.
- 7- Dada la falta de consensos sobre profilaxis antimicrobiana, cada institución define su política de profilaxis antibiótica y antifúngica en los pacientes con neutropenia severa.

13. Evolución clonal

El 10% a 15% de los pacientes pueden presentar progresión clonal a LMA, MDS o expansión de un clon HPN con franca hemólisis a 5-10 años del diagnóstico. El mecanismo etiológico no ha sido aún precisado. No hay evidencias que alguno de los 3 agentes empleados en el tratamiento de primera línea aumente esta prevalencia de evolución clonal.

Los pacientes que no logran la RC o que son refractarios al tratamiento IS, son los más expuestos a presentar progresión clonal.

14. Algoritmo de tratamiento de la AAS



Tamo: trasplante alogénico de médula ósea; **UCB:** sangre de cordón umbilical

Bibliografía

- Killick S et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2016; 172:187- 207.
- Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood.* 2012; 120 (6): 1185-1196.
- Scheinberg P et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2011; 365(5): 430-438.
- Guinan EC. Diagnosis and management of aplastic anemia. *Hematology.* 2011: 76- 81.
- Desmond R et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia. *Blood.* 2014 Mar 20;123(12):1818-25.
- Townsley D et al. Eltrombopag added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 2017 Apr 20;376(16):1540-1550.
- Bacigalupo A. How I treat Acquired Aplastic Anemia. *Blood.* 2017; 129 (11): 1428–1436.
- Bacigalupo A y col. First Line treatment of aplastic anemia with thymoglobuline in Europe and Asia: Outcome of 955 patients treated 2001-2012. *Am J Hematol.* 2018;93:643-648.
- Ecsadi M y col. Use of Eltrombopag in Aplastic Anemia in Europe. *Annals of Hematol.* 2019 Jun;98(6):1341-1350.

Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

1. Introducción

La HPN es una enfermedad clonal no maligna de la hemopoyesis que se origina a partir de una mutación del gen *PIG-A*, en una célula madre hemopoyética. Esta mutación, impide la síntesis del ancla glicosil-fosfatidil-inositol (GPI) que mantiene unidas a la membrana celular a múltiples proteínas. Entre dichas proteínas están el CD55 y el CD59 que constituyen defensas celulares contra componentes del complemento. Cuatro son las manifestaciones clásicas de la HPN: la anemia por hemólisis intravascular, los episodios de hemoglobinuria, la leucopenia y/o plaquetopenia acompañantes de grado variable y las trombosis, con frecuencia en sitios inusuales. Una serie de síntomas y signos deteriora la calidad de vida de estos pacientes: la disnea, la fatiga, la disfagia, los episodios de dolor abdominal y la disfunción eréctil en varones. Por su valor pronóstico, los compromisos más importantes son las trombosis, el progreso del fallo medular, el daño renal, la hipertensión pulmonar y la evolución clonal.

2. Diagnóstico

La técnica de elección para el diagnóstico de la HPN es la citometría de flujo multiparamétrica.

Indicaciones de búsqueda de clon(es) HPN por citometría de flujo

1. Hemólisis intravascular evidenciada por:
 - o hemoglobinuria.
 - o hemosiderinuria.
2. Hemólisis no explicada + 1 de los siguientes:
 - o ferropenia.
 - o dolor abdominal o espasmos esofágicos.
 - o trombosis.
 - o neutropenia o trombocitopenia.
3. Anemia hemolítica adquirida Coombs negativa sin anomalías morfológicas celulares (ejemplo: esquistocitos) y no infecciosa.
4. Trombosis con ≥ 1 de los siguientes:
 - o localizaciones venosas atípicas: esplácnica, cerebral o dérmica
 - o signos de hemólisis.
 - o citopenias no explicadas.
5. Aplasia medular o mielodisplasia de bajo grado (ensayos de alta sensibilidad para clones muy pequeños).

La **muestra** de preferencia para el diagnóstico de HPN por citometría de flujo es la **sangre periférica**.

Es necesario demostrar el **déficit de expresión de 2 o más proteínas asociadas a GPI en 2 o más líneas celulares hematopoyéticas distintas** (pueden ser 2 proteínas asociadas a GPI o una proteína asociada a GPI + FLAER).

Tabla 1. Anticuerpos para cada línea celular

Anticuerpos	Células
CD59*	Glóbulos rojos
CD16*	Neutrófilos
CD66b*	Neutrófilos
CD24*	Neutrófilos
CD14*	Monocitos
FLAER**	Neutrófilos y monocitos
CD157*	Neutrófilos y monocitos

* Anticuerpos anti proteínas ancladas a la membrana celular por GPI.

** *Aerolisina fluorescente derivada de *Aeromonas hydrophila*, se une directamente a GPI.*

El **tamaño del clon HPN** se debe evaluar en **granulocitos y monocitos**. En cambio el grado de deficiencia del ancla GPI (total = tipo III o parcial = tipo II) se evalúa en hematíes.

Seguimiento de los clones HPN

Se recomienda monitorear el tamaño del clon mediante citometría de flujo en:

- pacientes con HPN tratados con eculizumab: al inicio del tratamiento, a los 6 meses y posteriormente de forma anual.
- pacientes con HPN clásica sin tratamiento y HPN asociada a anemia aplásica, SMD o subclínica, de forma anual.
- todos los casos en que se observen cambios en la clínica del paciente.

3. Estudios recomendados

1. Laboratorio: hemograma completo, recuento de reticulocitos, hepatograma, LDH, haptoglobina, hemosiderinuria, uremia, creatininemia, ferremia, transferrina, saturación de la transferrina, ferritina, dosaje de eritropoyetina, test de Ham, complemento hemolítico total, C3, C4 y dímero D.
2. Aspirado y biopsia de médula ósea: con estudio citogenético e inmunomarcación
3. Ecocardiograma bidimensional: con doppler para detectar hipertensión pulmonar
4. Ecografía abdominal con doppler venoso o angiorresonancia venosa espleno-porto-mesentérica y de venas suprahepáticas: ante síntomas de dolor abdominal para detectar trombosis venosas

4. Clasificación

Según los antecedentes de enfermedad hematológica previa, la clínica y los hallazgos de los estudios complementarios, se reconocen 2 grupos fisiopatológicos y 3 categorías clínicas de pacientes con un clon HPN:

- Pacientes con hemólisis intravascular
 - HPN clásica: sin antecedentes ni evidencias actuales de otra mielopatía que causa fallo medular (aplasia, mielodisplasia o mielofibrosis).
 - HPN en el contexto de otra enfermedad medular: con antecedentes o evidencias actuales de un fallo medular.
- Pacientes sin hemólisis intravascular
 - HPN subclínica: en pacientes con fallo medular y un clon HPN pequeño (<10%), sin clínica ni laboratorio de hemólisis intravascular.

Criterios de severidad

En pacientes con enfermedad hemolítica, los siguientes signos y síntomas son marcadores de enfermedad más activa (según la definición de la Agencia Europea de Medicamentos) y, por lo tanto, de peor pronóstico:

1. Trombosis o embolia que requiera anticoagulación.
2. Transfusión de ≥ 4 unidades de glóbulos rojos en el último año. y/o anemia sintomática en paciente que rehúsa ser transfundido.
3. Requerimiento continuado o frecuente de corticoides en dosis >8 mg/d de meprednisona para mitigar la hemólisis intravascular.
4. Deterioro de la función renal (depuración de creatinina <60 mL/min) debido a la HPN.
5. Hipertensión pulmonar secundaria a la HPN.
6. Síntomas severos debidos a la hemólisis intravascular:
 - Fatiga severa que impide las actividades habituales.
 - Dolor gastrointestinal crónico o episódico (se asocia a un mayor riesgo de tromboembolismo).
 - Dolor torácico.
 - Disfagia severa.
 - Disfunción eréctil.
7. Hemoglobinuria.

Situaciones de riesgo

Diversas situaciones clínicas temporarias generan una activación intensa del complemento, agravan transitoriamente el curso de la HPN hemolítica y colocan a estos pacientes en un mayor riesgo de complicaciones:

- 1- embarazo y puerperio
- 2- infecciones
- 3- procesos inflamatorios

- 4- cirugías medianas o mayores
- 5- traumatismos
- 6- quemaduras
- 7- lesiones tisulares extensas (infartos)

5. Tratamiento

Modalidades terapéuticas

1. soporte
2. esteroides
3. eculizumab
4. trasplante alogénico de células madre hemopoyéticas

1. Tratamiento de soporte. Incluye las siguientes medidas terapéuticas:

- i. transfusiones: los glóbulos rojos deben ser **leucodepletados**, para evitar reacciones inmunes contra antígenos leucocitarios, que pueden activar la vía clásica del complemento y exacerbar la hemólisis intravascular.
- ii. suplementos de ácido fólico y de hierro: para compensar las pérdidas urinarias de hierro (por hemoglobinuria y hemosiderinuria) y por mayor demanda por aumento de la eritropoyesis.
- iii. eritropoyetina: **cuando el fallo medular contribuya a la anemia** -manifiesto por recuentos reticulocitarios $<100.000/\mu\text{L}$ - y la **eritropoyetina endógena sea $<200 \text{ mU}/\mu\text{L}$.**
- iv. anticoagulación: profilaxis del tromboembolismo venoso.

2. Hormonas esteroideas. Incluyen los corticoides y los anabólicos androgénicos como el danazol

3. Bloqueo del complemento. El eculizumab es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino humanizado) dirigido contra la fracción C5 del complemento. Se une a C5 y bloquea su clivaje, lo que impide la activación del complemento terminal. El bloqueo del complemento terminal origina una susceptibilidad aumentada a infecciones por Neisserias, por lo que **se requiere vacunar a los pacientes contra el meningococo** al menos 2 semanas previas al inicio del tratamiento con eculizumab. Empleado en Argentina en forma compasiva, está en proceso de aprobación por ANMAT. El ravulizumab es un anticuerpo monoclonal muy similar al eculizumab, que se une también a C5, con una vida media más prolongada, lo que permite administrarlo cada 8 semanas en vez de cada 2 semanas, y que logra un bloqueo de C5 más sostenido. Ha sido aprobado por la FDA y la EMA. No aprobado aún por ANMAT.

Indicaciones

1. Tratamiento de soporte

En pacientes con enfermedad hemolítica sin criterios de severidad y en pacientes sin enfermedad hemolítica. El paciente manejado con tratamiento de soporte requiere una explicación de los riesgos y complicaciones de la enfermedad y un control médico periódico, para evaluar la continuidad del tratamiento de soporte o el cambio a otra modalidad terapéutica.

Profilaxis antitrombótica primaria mediante anticoagulación

Controvertida. En pacientes con tratamiento de soporte, la anticoagulación profiláctica debe evaluarse en forma individual, en base a la presencia de factores de riesgo de trombosis (clon HPN $> 50\%$, dímero D elevado) y de sangrado (plaquetas $< 100.000/\mu\text{L}$).

2. Esteroides

Corticoides. Su mecanismo preciso de acción se desconoce. Su objetivo es **reducir la severidad de la hemólisis intravascular y mitigar los síntomas asociados a la misma.** Inicialmente se requieren dosis elevadas de 0,5 a 1 mg/kg/d de meprednisona. Se recomienda administrar durante una 1 semana para frenar la crisis hemolítica severa y luego reducir rápidamente las dosis y pasar a un régimen de días alternos. En muchos casos la hemólisis recrudece con el descenso de dosis y obliga al empleo de dosis elevadas por tiempo prolongado.

Anabólicos (danazol): algunos pacientes responden al danazol con mejoría de la anemia. Se desconoce su mecanismo de acción. El danazol tiene efectos virilizantes, toxicidad hepática y riesgo de favorecer las trombosis, por lo que debe ser empleado a las menores dosis posibles y sólo en pacientes que muestren

respuesta en las primeras 6 a 8 semanas de tratamiento. Se recomienda iniciar con una dosis de 400 mg/día. Una vez lograda la respuesta reducir a 200 mg/día.

3. Bloqueo del complemento

El eculizumab fue evaluado en pacientes con HPN en 3 estudios clínicos. Sus principales beneficios terapéuticos fueron:

- bloqueo de la hemólisis intravascular
- mejoría de la fatiga y de la disnea
- reducción de los requerimientos transfusionales
- aumento de los niveles de hemoglobina
- reducción >80% de eventos tromboembólicos
- mejoría o estabilización de la función renal en pacientes con deterioro de la misma
- reducción de los niveles del péptido natriurético cerebral (BNP), marcador de descenso de la presión arterial pulmonar
- aumento de la sobrevida de los pacientes sin modificación de la evolución clonal a mielodisplasia o a leucemia mieloide aguda.

El eculizumab está indicado en **pacientes con**

1. **hemólisis intravascular clínicamente manifiesta** (LDH > 1,5 x límite superior normal), debida a la HPN, con la demostración de una población clonal significativa (> 10% medida en neutrófilos o monocitos)
2. + **uno o más de los criterios de severidad; o**
3. + **una situación de riesgo –hasta la resolución de la misma–**

Monitoreo del tratamiento de bloqueo del complemento: medir los niveles de LDH en forma seriada, para detectar escapes hemolíticos por una menor vida media del anticuerpo o por una mayor activación del complemento.

Suspensión del bloqueo del complemento por remisión de la HPN

Algunos pacientes tratados con eculizumab presentan espontáneamente una reducción del clon HPN a niveles que no presentan hemólisis intravascular manifiesta por clínica ni laboratorio (clon HPN en granulocitos < 10%). En este caso pueden discontinuar el eculizumab, ya que el riesgo consecuente de trombosis o de daño de otros órganos blanco (riñón, hipertensión pulmonar) disminuye marcadamente.

El ravulizumab tiene una eficacia similar y requiere un monitoreo idéntico al del eculizumab.

4. Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)

El TCPH continúa siendo hasta la fecha la única estrategia de tratamiento curativa para esta entidad. Sin embargo, se asocia a una alta morbilidad y mortalidad.

Sus indicaciones son:

- a) evolución a aplasia severa, o a otra mielopatía clonal.
- b) refractariedad al eculizumab.
- c) presencia de un donante singénico.

Tratamiento de situaciones especiales

- Paciente con HPN y trombosis

En el paciente con HPN y trombosis venosa profunda proximal o esplácnica, la contribución de cada modalidad terapéutica (anticoagulación y bloqueo del complemento) al tratamiento no está aún adecuadamente estudiada. Por ello, salvo que exista contraindicación para la anticoagulación, **la recomendación es un tratamiento combinado de bloqueo del complemento y anticoagulación**. Se desconoce si la anticoagulación puede suspenderse tras un período sin nuevas trombosis (por ejemplo 6, 12 o 24 meses) por lo que, de no haber contraindicaciones, se continúan ambos tratamientos **en forma permanente**.

En cambio, el paciente con HPN que recibe anticoagulación como profilaxis primaria y que inicia tratamiento con eculizumab por una indicación diferente a una trombosis, puede suspender la anticoagulación, ya que su riesgo de trombosis disminuye con el bloqueo del complemento.

Fibrinolíticos

La fibrinólisis por vías sistémica o endovascular ha sido empleada exitosamente en casos de HPN con trombosis venosas severas. Su riesgo de sangrado mayor es importante (del orden del 20%), por lo que se reserva como salvataje tras el fracaso de la anticoagulación + bloqueo del complemento. Sus indicaciones son:

- Pacientes con trombosis venosas que amenacen la vida (suprahepática, cerebral, renal, mesentérica, etc.).
- Sin respuesta a anticoagulación (+ bloqueo del complemento, si está disponible).
- Menos de 6 semanas del comienzo del episodio trombótico.

Las condiciones necesarias para este tratamiento son:

Ausencia de sangrado activo

Recuento plaquetario > 50.000/ μ L o cobertura de transfusión de plaquetas

Estudios por imágenes para evaluar la respuesta de la trombosis al tratamiento (y determinar su duración)

En terapia intensiva, con una vía central -evitar punciones venosas y arteriales-.

Dosar niveles de plasminógeno en casos de síndrome de Budd-Chiari severo. De ser bajos, aportar plasma fresco congelado (como fuente de plasminógeno).

Se suspende la anticoagulación y se administra tPA en infusión i.v. continua de 1 mg/kg/día, tras lo cual se reinicia la anticoagulación y se reevalúa la presencia de reperfusión. De no haber respuesta -ni sangrado mayor- se reinicia la infusión de tPA (otro ciclo de 24 hs.), que puede repetirse las veces necesarias.

Paciente con HPN y embarazo

El embarazo y el puerperio constituyen situaciones de alto riesgo para las pacientes con HPN. Una serie retrospectiva de pacientes con tratamiento de soporte muestran un 12% de muertes fetales espontáneas o abortos terapéuticos, 28% de prematuridad, 8% de mortalidad materna, 24% de trombosis o hemorragias y requerimientos transfusionales en más del 50% de las pacientes. El consejo clásico para toda mujer joven con HPN es evitar los embarazos.

Para la paciente con HPN embarazada, las recomendaciones clásicas son:

- aporte intensivo de hierro y folato (orales o con frecuencia parenterales)
- anticoagulación con heparina de bajo peso molecular durante todo el embarazo y el puerperio
- rotar a heparina no fraccionada peri parto inmediato

Aún no se conoce completamente la seguridad del eculizumab en la gesta y el puerperio. En la experiencia disponible, se reportó una tasa de prematuridad de 29%, debido a preeclampsia, y retardo del crecimiento intrauterino o trombocitopenia progresiva. Estas cifras son menores a las observadas en embarazadas sin tratamiento con eculizumab. El pasaje a leche materna fue nulo, lo que permite la lactancia bajo tratamiento con eculizumab. Las dosis de eculizumab debieron ser incrementadas en el 54% de las gestas, generalmente en el tercer trimestre, por escapes hemolíticos. En 75 gestas no hubo muertes maternas, pero sí 4 trombosis puerperales, 2 de ellas tras suspender el eculizumab.

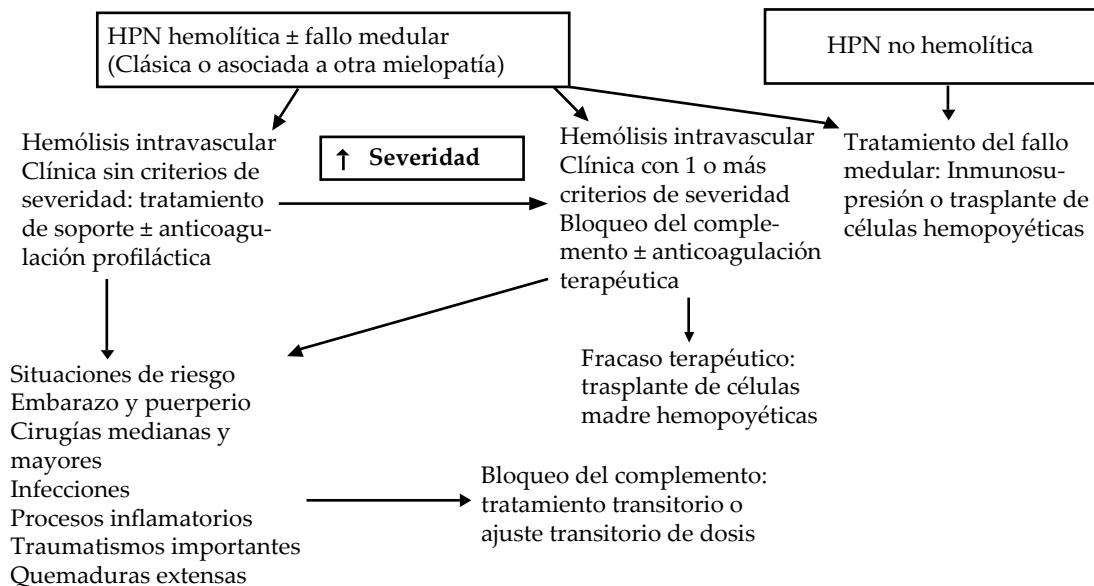
Dado el efecto beneficioso del eculizumab, se recomienda su indicación durante el embarazo y el puerperio (por al menos 3 meses post parto). Se requiere un cuidadoso monitoreo del bloqueo de la hemólisis para ajustar la dosis y prevenir escapes hemolíticos.

Paciente con HPN y una situación de riesgo

Se requiere

1. Un monitoreo estrecho para detectar precozmente la aparición de crisis hemolíticas
2. **Iniciar y/o ajustar temporariamente el bloqueo del complemento a fin de prevenir dichas crisis y sus consecuencias** -trombosis, fallo renal agudo, citopenias severas y hemólisis sintomáticas.
3. **Ante infecciones intercurrentes en pacientes con bloqueo del complemento y pese al temor a un efecto inmunosupresor por dicha terapéutica, además del tratamiento antiinfeccioso, no debe suspenderse, sino, por el contrario, el bloqueo del complemento debe ajustarse para evitar escapes hemolíticos que puedan precipitar un estado inflamatorio sistémico.**

Superada la situación de riesgo, puede volverse al tratamiento previo (soporte o dosis estándar del bloqueo del complemento, según corresponda).



Bibliografía

- Hill A, De Zern A, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: article 17028.
- Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR et al. Guidelines for the Diagnosis and Monitoring of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Related Disorders by Flow Cytometry. *Cytometry Part B. Clinical Cytometry*. 2010; 78B:211-230.
- Peffault de Latour R, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*. 2008;112:3099-3106.
- Hillmen P, Muus P, Duhren U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007; 110: 4123-8.
- Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *NEJM*. 2006; 355: 1233-43.
- Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008; 111:1840-7.
- Hill A, Kelly RJ, Kulasekararaj AG, Gandhi SA, Mitchell LD, Elebute M et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): a report of all 153 patients treated in the United Kingdom 10-year experience. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*., Nov 2012; 120: 3472.
- Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Blaise D, de Souza CA, Vigouroux S et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2012. 97 (11): 1666-73. 97 (11): 1666-73.
- Araten DJ, Notaro R, Thaler HT, Kernan N, Boulad F, Castro-Malaspina H et al. Thrombolytic therapy is effective in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a series of nine patients and a review of the literature. *Haematologica*. 2012; 97 (3): 344-52.
- De Guibert S, Peffault de Latour R, Varoqueaux N, Labussière H, Rio B, Jaulmes D et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and pregnancy before the eculizumab era: the French experience. *Haematologica*. 2011; 96 (9): 1276-83.
- Kelly R, Höchsmann B, Szer J, Kulasekararaj A, de Guibert S, Röth A, Weitz I, Armstrong E, Risitano A, Patriquin C, Terriou L, Muus P, Hill A, Turner M, Schrezenmeier H and Peffault de Latour R. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New Engl J Med*. 2015; 373: 1032-9.
- Ehrnthaller C, Ignatius A, Gebhard F, Huber-Lang M. New insights of an old defense system: structure, function, and clinical relevance of the complement system. *Mol Med*. 2011; 17 (3-4): 317-329.
- Kurita N, Obara N, Fukuda K, Nishikii H, Sato S, Inagawa S, Kurokawa T, Owada Y, Ninomiya H, Chiba Perisurgical induction of eculizumab in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: its inhibition of surgery-triggered hemolysis and the consequence of subsequent discontinuation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013; 24: 658-662.
- Lee JW, de Fontbrune FS, Lee LW, Pessoa V, Gualandro S, Fureder W, Ptushkin V, Rottinghaus ST, Volles L, Shafner L, Aguzzi R, Pradhan R, Schrezenmeier H, Hill A. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study *Blood*. 2019;133(6):530-539.
- Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, Gaya A, Lee JW, Ojeda Gutierrez E, Piatek CI, Szer J, Risitano A, Nakao S, Bachman E, Shafner L, Damokosh AI, Ortiz S, Roth A, Peffault de Latour R. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019;133(6):540-549.

Leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG)

Introducción

La LLGG (leucemia de linfocitos grandes granulares) se caracteriza por una expansión clonal de linfocitos CD3+ T o CD3-NK y ocurre más frecuentemente en personas de la tercera edad, probablemente por una estimulación crónica de linfocitos B, por el mismo antígeno (Ag) viral (HTLV-1, HTLV-2, Epstein Barr) a lo largo de toda su vida. Las manifestaciones clínicas incluyen neutropenia, anemia, plaquetopenia, linfocitosis y esplenomegalia

Es importante diferenciar esta patología de la proliferación de LGG policlonales, de características aparentemente benignas, que se encuentran asociados a múltiples trastornos autoinmunes, a diferencia de los LGG clonales que se encuentran asociados a artritis reumatoidea (AR)-síndrome de Felty. Además se ha demostrado la presencia de LGG clonales en otros síndromes de fallo medular (aplasia medular, HPN, SMD, aplasia pura de glóbulos rojos, síndrome linfoproliferativo con autoinmunidad -ALPS-) pero aún no está claro si tienen algún papel en el desarrollo de estas patologías o sólo son acompañantes de las mismas (Tabla 1). Los LGG policlonales constituyen normalmente hasta un 10% de los linfocitos en SP y son de características NK.

TABLA 1. Principales patologías asociadas a LGG (mono o policlonales)

Fallos Medulares (10%)	Linfoproliferativos B (5%)	Citopenias Autoinmunes (5%)	Enf. del Tejido Conectivo (20%)	Otras (10%)
HPN SMD Aplasia Medular Sme. ALPS	Linfoma NH de bajo grado LDCGB Linfoma del Manto MM LLC Tricoleucemia Macroglobulinemia de Waldstrom Linfoma Hodgkin Linfoma Angioinmunoblástico Enf de Cadenas Pesadas	Aplasia Pura Eritroide Anemia Hemolítica Autoinmune (AHAI) PTI	Artritis Reumatoidea LES Vasculitis Endocrinopatías Celiaquía Sme. de Sjogren Polimiositis Behcet Miastenia Grauis Hemofilia adquirida Glómerulonefritis	Tumores sólidos LMA Sme. hemofagocítico HT Pulmonar Post trasplante de células madre hemopoyéticas Post infección viral

Patogénesis de la expansión clonal leucémica

Se asocia a la expansión de un clon de células citotóxicas activadas (T o NK) que escapan de la apoptosis mediada por FAS y FAS-ligando a través de la activación de múltiples vías de supervivencia. Se ha comprobado la activación constitutiva de las vías de señalización: STAT3-STAT5B-JAK2-Mcl-1, RAS-MAPK, SFK-PI3K-AKT, esfingolípido, e IL6-IL15-NFkB en los LGG leucémicos

El fenotipo de las células leucémicas LGG -de linfocito efector terminal de memoria- sugiere que su génesis se vincula a una respuesta a exposición crónica a antígenos (HTLV1/2- EBV-HIV).

Clasificación

Se han descrito 3 entidades en base al linaje celular, comportamiento clínico y respuesta al tratamiento

- 1- Leucemia de linfocitos grandes granulares T (asintomática- STAT3 -)
- 2- Linfocitosis de linfocitos grandes granulares NK (neutropénica- STAT3 +)
- 3- Leucemia de linfocitos grandes granulares NK (agresiva-STAT5B+)

Diagnóstico

Requiere documentar

1. Un número aumentado de LGG en sangre periférica (>400/ μ L)
 2. Clonalidad de dichos LGG
 3. Un contexto clínico adecuado
1. *Características morfológicas de los linfocitos GG*: diámetro de 15 a 18 μ , núcleo excéntrico, redondeado o reniforme, citoplasma abundante con gránulos azurófilos. Su número normal en sangre periférica es de 250/ μ L.
 2. *Inmunofenotipo de los LGG-T leucémicos*: CD3(+), receptor de células T (RCT) $\alpha\beta$ (+), CD4(-), CD5(+), CD8(+), CD27(-), CD28(-), CD45RO(-), CD57(+). Algunos casos pueden ser CD4 (+) con CD8 (+) o (-) y algunos otros (<10%) son RCT $\gamma\delta$ (+) con CD4 (-) y CD8 (-).
 3. *Clonalidad de la leucemia LGG-T*: la clonalidad se confirma por demostración de la presencia de un rearreglo clonal de la cadena γ del RCT por PCR
 4. *Inmunofenotipo de los LGG-NK*: CD2 (+), CD3s(-), RCT- $\alpha\beta$ (-), CD4 (-), CD8 (+), CD16 (+), CD56 (+), CD57 variable.
 5. *Clonalidad de los LGG-NK*: Es difícil de demostrar. Por anomalías cromosómicas (cuando están presentes). Expresión fuerte de CD94/KIR monotípico (CD158 a, b ó e)
 6. *Compromiso de médula ósea*: En pacientes con <2.000 LGG/ μ L en sangre periférica (el 70% tiene compromiso demostrable en médula ósea)
 7. *Contexto clínico*: Los siguientes hallazgos clínicos son compatibles con una proliferación clonal de LGG y justifican su estudio en sangre periférica y médula ósea
 - Esplenomegalia
 - Citopenias:
 - a. Recuento de neutrófilos <500/ μ L en SP.
 - b. Anemia.
 - Linfocitosis.
 - Enfermedades autoinmunes (la más frecuente: artritis reumatoidea).

Estudios

1- *Biopsia*: no es mandatorio el aspirado y biopsia de médula ósea para el diagnóstico, si se tiene población en sangre periférica. La médula ósea debe ser estudiada en el caso de presentación clínica sugestiva, con recuento de LGG <400/ μ L en sangre periférica. Existen técnicas de inmunohistoquímica que marcan:

- TIA 1+ (Ag 1 Intracelular T);
- GranzimeB+;
- Perforina+.

2- *Cariotipo*: La mayoría de los pacientes presentan cariotipo normal

10% de los pacientes con LLGG T presentan: inv 12p y 14q; del 5q; trisomía del cromosoma 3, 8 o 14

Diagnósticos diferenciales:

- **Linfocitosis de células T o NK policlonales**: en individuos normales, con infecciones virales o con enfermedades autoinmunes.
- **LGG oligoclonales**: población de LGG en pacientes sanos
- **LGG clonales CD3+**: presentes post trasplante de CPH.

Presentación clínica

Leucemia de LGG T: es una enfermedad indolente considerada crónica. Se presenta en hombres y mujeres por igual, con una mediana de edad al diagnóstico de 60 años (rango: 12-87). La mayoría presenta síntomas secundarios a:

- neutropenia,
- anemia,
- síntomas B,
- enfermedades autoinmunes asociada (artritis reumatoidea en hasta el 36%),

- infecciones recurrentes (15-56%),
- esplenomegalia (25-50%),
- hipertensión pulmonar (muy raro, por daño del endotelio vascular por actividad citotóxica),
- adenopatías (muy raro),
- El 35% de los pacientes son dependientes de transfusiones. Existen raros casos de remisión espontánea

Leucemia LGG NK: de presentación muy agresiva, con sobrevida global no mayor a 6 meses y generalmente refractaria a los tratamientos. No presenta diferencias respecto al sexo y edad con las otras presentaciones.

Los síntomas clínicos son:

- dolor agudo,
- síntomas B,
- linfocitosis,
- hepatoesplenomegalia, adenopatías,
- anemia severa, trombocitopenia,
- síndrome hemofagocítico.

Linfocitosis de LGG NK: enfermedad indolente de buen pronóstico, con similares características clínicas que la leucemia de LGG T, presentando además:

- Vasculitis cutánea
- Neuropatía periférica
- Dolores articulares.

Cuándo tratar

La mayoría de los pacientes requieren tratamiento en algún momento de la evolución de su enfermedad, considerándose la necesidad de tratamiento cuando se presentan con:

- Neutropenia severa <500 neutrófilos/ μL
- Neutropenia moderada con infecciones recurrentes (< 1.000 neutrófilos/ μL)
- Anemia con dependencia transfusional
- Enfermedad autoinmune que requiere terapia (AR, AHAI, LES, etc.)

Evaluación del tratamiento

Se debe evaluar según: 1- Respuesta clínica, 2-Recuento sanguíneo

- Remisión completa: valores normales del hemograma en sangre periférica: Hb >12 g/dL, plaquetas $>150.000/\mu\text{L}$, neutrófilos $>1.500/\mu\text{L}$, LGG circulantes $<400/\mu\text{L}$.
- Remisión completa molecular: desaparición del clon T por PCR.
- Remisión parcial: >500 neutrófilos/ μL . Disminución de los requerimientos transfusionales.
- Falla al tratamiento: ninguna mejoría al 4º mes de tratamiento.
- Progresión de enfermedad: progresión de los síntomas y/o de la organomegalia.

Tratamiento

No existe un tratamiento estándar y los datos son retrospectivos pero sí es concluyente que la terapia inmunosupresora es el fundamento en esta enfermedad

- 1) Esteroides: No es recomendable como monoterapia, puede calmar algunos síntomas y mejorar temporariamente la neutropenia y/o plaquetopenia, pero las remisiones no son durables. Sí se recomienda usarlos junto con otro inmunosupresor los primeros 2 meses para acelerar la mejoría clínica, pero se recomienda suspenderlo después de este tiempo
- 2) G-CSF: Se recomienda su uso sólo en caso de neutropenia severa febril.
- 3) Eritropoyetina: usualmente se usa en asociación con inmunosupresores en caso de anemia severa con dependencia transfusional.
- 4) Metotrexato: Es uno de los inmunosupresores de elección para el tratamiento, sobre todo en pacientes con neutropenia severa y AR, tanto en primera como en segunda línea si falla otro tratamiento. El tiempo

de logro de respuesta va de 2 a 12 semanas, considerándose falta de respuesta si no hay mejoría después de este tiempo (12 semanas) por lo que se recomienda no continuarlo. En caso de respuesta se recomienda continuar con el tratamiento en forma indefinida. Se ha informado en distintos estudios hasta un 55% de respuesta hematológica completa. La dosis recomendada es **10 mg/m² una vez por semana**. Puede producir insuficiencia pulmonar por neumonitis, por lo que se recomienda evaluación pulmonar semestral y cuando haya síntomas.

5) **Ciclofosfamida:** (en LLGGT o NK) Indicada tanto en 1^a o 2^a línea. Preferencialmente usada en pacientes con anemia y en LLGGT con aplasia pura de serie roja. Se ha observado en algunas series respuesta algo mayor que con metotrexato, con un 66% de respuestas globales y respuestas completas en pacientes con neutropenia refractaria a metotrexato. El tiempo a la respuesta es de 4 a 16 semanas. La dosis indicada es de 50 -100 mg/día por vía oral..

Se recomienda: no continuar tratamiento por más de 4 meses en pacientes no respondedores. En pacientes respondedores, no administrar más de 12 meses, debido a los efectos secundarios de la droga.

6) **Ciclosporina:** Puede ser usada en 1^a o 2^a línea alternativamente, particularmente en pacientes con anemia. En aplasia pura de GR se observa mejor respuesta que con metotrexato. La respuesta ocurre sin erradicación del clon leucémico. El tratamiento debe ser continuo, ya que la suspensión implica recaída inmediata. En caso de efectos secundarios: insuficiencia renal, HTA, DBT (efectuar monitoreo continuo), se recomienda suspender el tratamiento hasta la resolución de dichos efectos. Tener en cuenta: HLA DR4+ (incluye el 34% de los pacientes con LLGG y el 99% de los pacientes con AR) es altamente predictivo de respuesta a ciclosporina. La dosis de inicio es de 5-10 mg/kg/día (dividido en dos tomas diarias) y posterior ajuste con ciclosporinemia.

7) **Análogos de las purinas:** (fludarabina-mitoxantrona): La respuesta es evaluable en el 1^o ciclo de tratamiento. Ventajas: Corto periodo de tratamiento (4 a 6 meses), baja toxicidad, alta respuesta y remisión durable. Se recomienda como tratamiento de 2^a línea en pacientes > 70 años, LLGG T, y en casos agresivos (según la condición clínica del paciente), y en pacientes jóvenes se puede usar como 1^a línea.(considerar siempre que hay pocos estudios referentes).

8) **Trasplante de médula ósea:** en un estudio se evaluó a pacientes jóvenes con enfermedad agresiva NK que fueron sometidos a TMO tras obtener remisión hematológica con el tratamiento inicial: 5 pacientes recibieron un trasplante autólogo (2 permanecen vivos) y 10 pacientes un trasplante alogénico (7 permanecen vivos).

9) **Esplenectomía:** Ha sido recomendada para anemia hemolítica o síntomas por esplenomegalia.

Recomendaciones. Algoritmo

1^a línea de tratamiento:

Paciente con neutropenia >500 neutrófilos/ μ l:

- MTX 10 mg/m² una vez por semana, mientras haya respuesta.

Paciente con neutropenia severa:

- MTX 10 mg/m², un día a la semana dividido en dos tomas.
- Prednisona 1mg/kg/día vo, el 1er mes y disminuir hasta retirar cumplido el 2^o mes.

Paciente con anemia:

- Ciclofosfamida 100 mg /día/VO durante no más de 12 meses de tratamiento, o
- MTX 10 mg/m²/semana, en forma continua (asociado a prednisona por 2 meses en caso de AHAI, o aplasia pura de serie roja), o
- Ciclosporina: 5-10 mg/kg/día en forma continua y ajustando dosis según ciclosporinemia.

2^o Línea (falla a uno de los 3 principales inmunosupresores)

Falla a Metotrexato: en neutropenia, evaluar

- ciclofosfamida+ prednisona

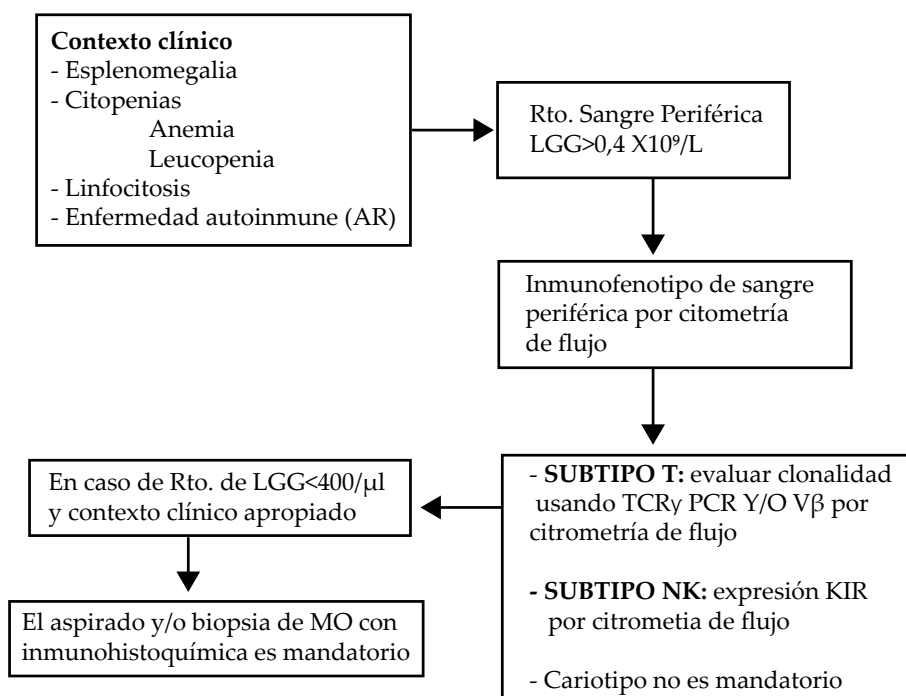
Falla a Ciclofosfamida:

- MTX 10 mg/m²/semanal o;
- ciclosporina 5-10- mg/kg/día o;
- Análogos de las purinas

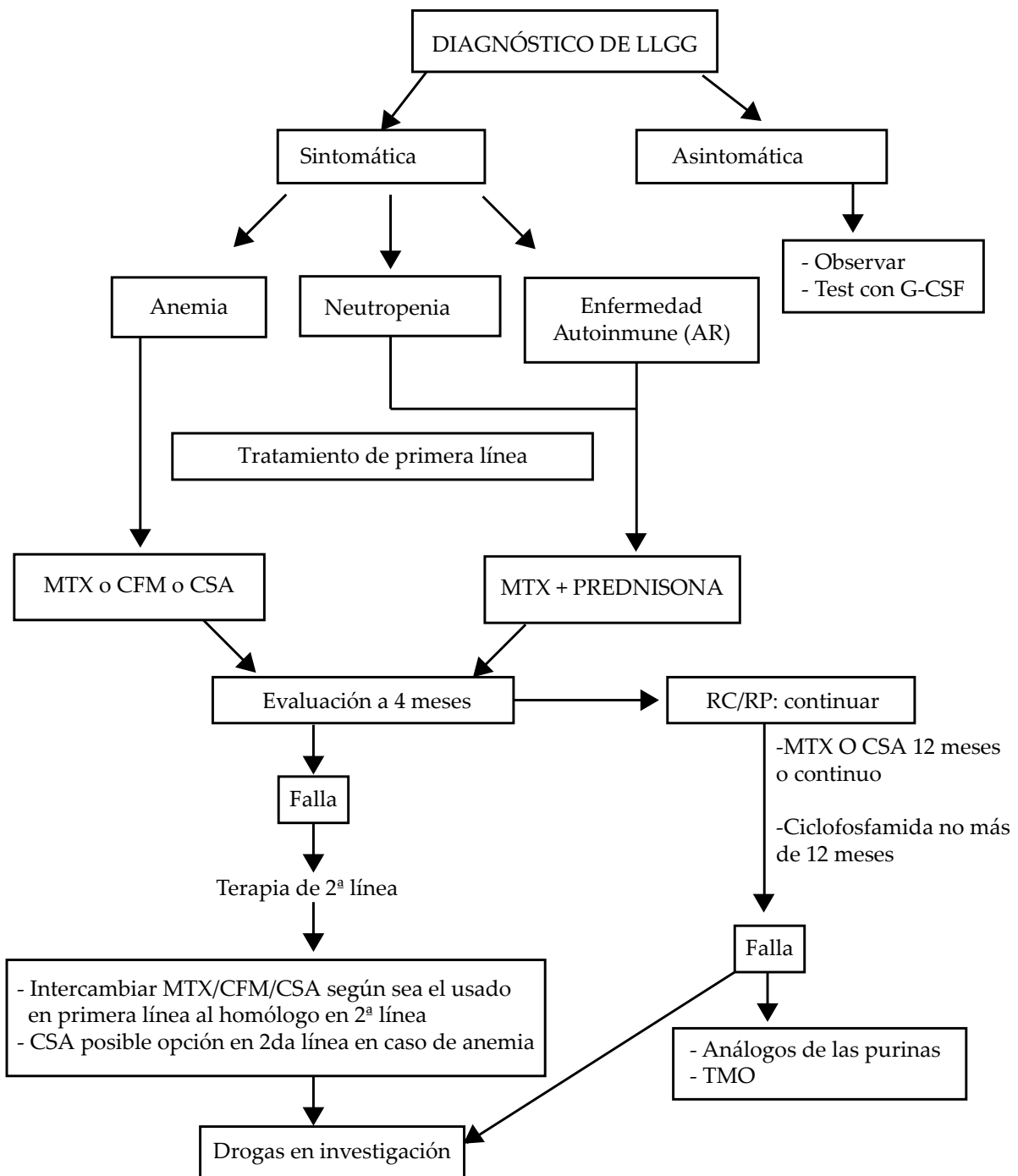
3° Línea**Esplenectomía. T.M.O.**

COMO NINGÚN MEDICAMENTO CURA LA ENFERMEDAD Y ÉSTA, LA MAYORÍA DE LAS VECES, ES DE CARÁCTER INDOLENTE, SE RECOMIENDA EVALUAR EN QUÉ PACIENTE REALIZAR CADA TERAPIA

Algoritmo diagnóstico de LLGG



Algoritmo de tratamiento de LLGG



Bibliografía

- Kazuo Oshimi. Clinical Features, Pathogenesis, and Treatment of Large Granular Lymphocytes Leukemias. *Intern. Med.* 56: 1759-1769, 2017.
- Marchand A et al.. Hematopoiesis Stem Cell Transplantation for T-cell large granular lymphocytes leukemia: a Retrospective Study of the EBMT. *Leukemia.* 2016.e0: 1201-1204.
- Lamy T, Moignet A, Loughran TP Jr. LGL leukemia: from pathogenesis to treatment. *Blood.* 2017;129(9):1082-1094.
- Sokol L, Loughran TP Jr. Large granular lymphocyte leukemia. *Oncologist.* 2006;11(3):263-273.
- Bateau B, Rey J, Hamidou M et al. Analysis of a French cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: a report on 229 cases. *Haematologica.* 2010;95(9):1534-1541.
- Yang J, Epling-Burnette PK, Painter JS et al. Antigen activation and impaired Fas-induced death-inducing signaling complex formation in T-large-granular lymphocyte leukemia. *Blood.* 2008;111(3):1610-1616.
- Garrido P, Ruiz-Cabello F, Barcena P et al. Monoclonal TCR-Vbeta13.1+/CD4+/NKa+/CD8-/+dim T-LGL lymphocytosis: evidence for an antigen-driven chronic T-cell stimulation origin. *Blood.* 2007;109(11):4890-4898.
- Bourgault-Rouxel AS, Loughran TP Jr, Zambello R et al. Clinical spectrum of gammadelta+ T cell LGL leukemia: analysis of 20 cases. *Leuk Res.* 2008;32(1):45-48.
- Schade AE, Powers JJ, Wlodarski MW, Maciejewski JP. Phosphatidylinositol-3-phosphate kinase pathway activation protects leukemic large granular lymphocytes from undergoing homeostatic apoptosis. *Blood.* 2006;107(12):4834-4840.
- Yang J, Liu X, Nyland SB et al. Platelet-derived growth factor mediates survival of leukemic large granular lymphocytes via an autocrine regulatory pathway. *Blood.* 2010;115(1):51-60.
- Hodge DL, Yang J, Buschman MD et al. Interleukin-15 enhances proteasomal degradation of bid in normal lymphocytes: implications for large granular lymphocyte leukemias. *Cancer Res.* 2009;69(9):3986-3994.
- Sokol L, Agrawal D, Loughran TP Jr. Characterization of HTLV envelope seroreactivity in large granular lymphocyte leukemia. *Leuk Res.* 2005;29(4):381-387.
- Pawarode A, Wallace PK, Ford LA, Barcos M, Baer MR. Long-term safety and efficacy of cyclosporin A therapy for T-cell large granular lymphocyte leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2010;51(2):338-341.
- Fortune AF, Kelly K, Sargent J et al. Large granular lymphocyte leukemia: natural history and response to treatment. *Leuk Lymphoma.* 2010;51(5):839-845.
- Monjanel H, Hourieux C, Arbion F et al. Rapid and durable molecular response of refractory T-cell large granular lymphocyte leukemia after alemtuzumab treatment. *Leuk Res.* 2010;34(8):e197-e199.
- Subbiah V, Viny AD, Rosenblatt S, Pohlman B, Lichtin A, Maciejewski JP. Outcomes of splenectomy in T-cell large granular lymphocyte leukemia with splenomegaly and cytopenia. *Exp Hematol.* 2008;36(9):1078-1083.

Síndromes de fallo medular hereditario

Los síndromes de fallo medular hereditarios (SFMH) son enfermedades genéticas raras caracterizadas por diversos grados de déficit en la producción de eritrocitos, granulocitos y plaquetas en la médula ósea, lo que genera anemia, neutropenia y trombocitopenia.

El término congénito se utiliza para referirse a patologías que comienzan en forma temprana en la vida. En algunos casos los SFM congénitos pueden no ser hereditarios, sino provocados por factores adquiridos tales como virus o tóxicos ambientales. Una forma de clasificar los SFMH es de acuerdo a la citopenia periférica que provocan. En la gran mayoría de estos síndromes se ha descrito un amplio rango de anomalías físicas, con un alto grado de superposición entre los diferentes síndromes. Se destacan anomalías craneofaciales, esqueléticas, cardiovasculares, pulmonares, renales, neurológicas así como de la piel, ojos y oídos (ver **Tabla 2**).

Importancia del diagnóstico de un SFMH

1. Manejo terapéutico diferenciado del paciente
 - a. interdisciplinario, por afectación de múltiples sistemas
 - b. diagnóstico y terapéutica precoz del fallo medular (y de otras morbilidades)
 - c. prevención de las toxicidades asociadas al tratamiento convencional
2. Estudio y consejo genético familiar
 - a. Detección precoz de casos/portadores
 - b. Elección de donante familiar sano para trasplante alogénico de células madre hemopoyéticas

Tabla 1. Genética, herencia y complicaciones de los fallos medulares hereditarios

Hallazgo	Anemia de Fanconi	Anemia de Blackfan Diamond	Disqueratosis congénita
Varón /Mujer	1,2:1	1,1:1	4:1
Mediana de edad, rango	6,6 (0-49)	0,25 (0-64)	15 (0-75)
Diagnóstico > 16 años (%)	9	1	46
Hallazgos físicos	Sí	Sí	Sí
Test de detección	Rupturas cromosómicas	Adenosina deaminasa	Longitud de telómeros
Hematológico	Pancitopenia	Anemia	Pancitopenia
Anemia aplásica	Sí	Raro	Sí
Tumores sólidos	Células escamosas en cabeza y cuello, ginecológico, cerebro	Osteosarcoma	Células escamosas en cabeza y cuello
Media de edad para cáncer	15 (0,1-48)	23 (1,2-44)	28 (1,5-68)
Probabilidad acumulativa de cáncer a la edad de 40-50 años	85%	52%	35%
Edad de supervivencia proyectada	23 años	39 años	45 años
Herencia	AR, Lig X	AD, AR, Lig X	Lig X, AD, AR
Genes detectados	23	20	13

AR: herencia autosómica recesiva. **AD:** herencia autosómica dominante.

Lig X: herencia recesiva ligada al cromosoma X

Tabla2. Alteraciones somáticas en fallos medulares congénitos

Sistema	Anemia de Fanconi (FA)	Anemia Blackfan Diamond (ABD)	Disqueratosis congénita
Piel	Manchas café con leche Hiperpigmentación	-	Pigmentación reticulada Uñas displásicas
Talla baja	Sí	Sí	Sí. Retardo del crecimiento intrauterino
Miembros superiores	Pulgar, radio, cúbito y manos anormales	Pulgares anormales o trifalángicos. Hipoplasia tenar	Uñas displásicas
Gónada masculina	Hipogonadismo. Criptorquidia. Anomalías genitales internas y externas	-	Hipogonadismo Estenosis uretral
Cabeza y cara	Microcefalia. Cara triangular. Dismorfias	-	Microcefalia
Ojos	Microftalmia	Hipertelorismo. Epicantus	Estenosis del conducto lagrimal Retinopatía exudativa
Renal	Riñón ectópico. En herradura. Hipoplásico	Raro	-
Orejas y audición	Canales pequeños Sordera	Microtia	Sordera rara vez
Miembros inferiores	Luxación congénita de cadera Anomalías de pies y piernas	-	Uñas displásicas en pies
Cardiopulmonar	Ductus persistente Otras malformaciones	Defectos del septum auricular y ventricular	Fibrosis pulmonar
Gastrointestinal	Atresia. Meckel. Ano imperforado	-	Fibrosis esofágica Fibrosis hepática
Oral	Paladar ojival	Fisura labiopalatina	Leucoplasia
Pelo	-	-	Escaso, color claro y grisáceo
Esqueleto	Deformidades óseas Espina bífida. Malformaciones vertebrales	Cuello corto Sprengel Klippel Feil	Osteoporosis Necrosis aséptica
Retraso en el desarrollo	Alguno	Raro	Alguno
Sistema nervioso central	Pituitaria pequeña Ausencia de cuerpo calloso	-	Hipoplasia cerebelar
Fenotipo normal	25%	70%	10%

Anemia de Blackfan Diamond- DBA

Otras denominaciones: anemia hipoplásica eritroide congénita - aplasia pura de serie eritroide.

1. Introducción

Se trata de un desorden congénito genética y fenotípicamente heterogéneo.

Usualmente diagnosticada en la infancia temprana, presenta disminución o ausencia de precursores eritroides, anormalidades físicas congénitas variables y predisposición a enfermedades malignas.

2. Genética

La herencia es autosómica dominante en 45% en los casos y en el 55% restante el patrón de presentación es esporádico con herencia autosómica recesiva o ligado al cromosoma X. La herencia autosómica recesiva tiene una penetrancia muy variable. Un 20% de los casos no tiene un patrón claro de herencia. Se presenta tanto en varones como en mujeres. En múltiples casos familiares y esporádicos se debe a la afectación del gen que codifica la proteína ribosomal RPS19 (en el 25% de los casos). Actualmente se describen otras 19 mutaciones, las más estudiadas RPS24, localizado en el cromosoma 10q-23- 8 en el 2% de los casos), RPS17 localizado en el cromosoma 15q25, RPL5 y RPL11 en el cromosoma 1. En otras mutaciones de proteínas ribosomales se encuentra la macrocitosis, HbF alta, aumento de eADA, pero sin anemia, con la misma predisposición a complicaciones tardías: malignidades hematológicas y tumores sólidos. Deben ser identificados para consejo genético y selección de donantes para trasplante.

Se han identificado genes mutados que no comprometen a proteínas ribosomales, a saber: mutaciones en el gen de la eritropoyetina, en genes ligados al cromosoma X (GATA-1) y en el gen TSR, identificados con un fenotipo similar a DBA pero sin malformaciones físicas.

3. Fisiopatogenia

Actualmente se interpreta a DBA como defecto en el funcionamiento ribosomal (ribosomopatía). Las proteínas ribosomales están involucradas en la síntesis de proteínas y su afectación muestra "in vitro" alteración de la diferenciación y proliferación eritroide dado que la mutación es responsable del defecto de la maduración del ARNr. Recientemente se ha descrito que la activación de p53 y el aumento de la expresión de genes regulados por él, genera una disminución de la proliferación eritroide y apoptosis. Se describe en algunos casos alteración de GATA1, relacionado estrechamente con la actividad de p53. Como otros mecanismos se describe el desequilibrio entre la síntesis globina/hemo, con exceso de hemo libre, que produce exceso de oxígeno libre condicionando toxicidad celular y apoptosis

4. Epidemiología

DBA tiene una frecuencia de 2 a 7 casos por millón de nacidos vivos, sin predilección étnica ni de género. El 90% de los pacientes se diagnostican dentro del primer año de vida. La edad mediana al diagnóstico es de 12 semanas.

5. Manifestaciones clínicas

No hematológicas. El 50 % presentan retardo de crecimiento y anormalidades físicas. Las más comunes son: defectos de la línea media craneofacial con paladar hendido (RPL5), hipertelorismo, malformaciones renales, cardíacas de diversa gravedad (RPL24), alteraciones en falanges (RPL11) y talla corta. Se describen algunos casos de deficiencia mental. La mutación RPL5 sería la más frecuentemente asociada a malformaciones. En el futuro la determinación de las mutaciones orientará a un mejor consejo genético y planificación familiar.

Hematológicas. Anemia macrocítica, reticulocitopenia, disminución o ausencia de precursores eritroides son los criterios mayores de diagnóstico.

La mayoría de los pacientes tienen persistencia de Hb fetal aumentada, presencia de antígeno "i" y niveles elevados de adenosina deaminasa (ADA) en los hematíes. Hemoglobina fetal y eritropoyetina elevadas es lo habitual en estos pacientes.

Las plaquetas usualmente son normales en número y función, raramente se encuentran aumentadas y los leucocitos suelen descender con la edad de los pacientes.

El examen de médula ósea presenta alteración o falta de precursores eritroides con el resto de las series hematopoyéticas conservadas.

Criterios diagnósticos, ver cuadro.

Predisposición a malignidades: las más frecuentes son leucemia mieloide aguda (LMA) y síndromes mielodisplásicos (SMD), con una frecuencia de 1,9 a 6,6%, seguidas de osteosarcoma. También se ha comunicado la aparición de carcinoma hepatocelular, carcinoma gástrico, linfomas Hodgkin y no Hodgkin.

6. Diagnósticos diferenciales.

DBA con otros fallos medulares congénitos:

- Anemia de Fanconi
- Síndrome de Shwachman-Diamond
- Síndrome de Pearson
- Disqueratosis congénita
- Síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson (variante de disqueratosis congénita, sintomática temprana)

DBA con anemias arregenerativas adquiridas:

- Eritroblastopenia transitoria de la infancia
- Infecciones virales (incluye HIV)
- Exposición a tóxicos y/o drogas
- Insuficiencia renal severa
- Anemia postrasplante ABO incompatible
- Síndromes mielodisplásicos

7. Tratamiento

a- Corticoides:

El 80% de los pacientes responde a los corticoides. La dosis convencional son 2 mg/kg/día (hasta 4 mg/kg/día), y la respuesta se monitorea mediante el ascenso de reticulocitos, que suele ocurrir a los 10-15 días, tras lo que se descende la dosis lentamente, hasta donde permita la independencia transfusional.

La dosis de mantenimiento es muy variable de paciente a paciente.

No se deben administrar corticoides en etapas de la vida críticas en el crecimiento: el primer año de vida y la etapa prepuberal. En estos períodos se recomienda realizar transfusiones periódicas con el objeto de lograr la mejor talla posible.

La resistencia a corticoides puede aparecer en forma imprevista en cualquier momento de la evolución.

A largo plazo, sólo el 40 % mantiene respuesta a corticoides.

Algunos pacientes (alrededor del 20%) se tornan independientes de todo tratamiento en la adolescencia, lo cual no puede considerarse cura, ya que la eritropoyesis continúa mostrando alteraciones, como macrocitosis y aumento de ADA.

b- Transfusión de glóbulos rojos:

Los pacientes primaria o secundariamente refractarios a corticoides se manejan con un régimen transfusional que permita un correcto crecimiento y desarrollo, para lo cual se busca mantener la concentración de hemoglobina entre 8 y 10 g/dL. Esto lleva aparejado una sobrecarga progresiva de hierro. Dado que no existe eritropoyesis inefectiva en DBA, la indicación de transfusión depende del ritmo de crecimiento y de la capacidad de desempeño del paciente y no de lograr un determinado valor umbral de hemoglobina para suprimir la eritropoyesis -a diferencia de las hemoglobinopatías-.

c. Quelación de hierro

La hemocromatosis secundaria a transfusiones, constituye la 2ª causa de fallecimiento de los pacientes con DBA. Indicaciones:

- >10 transfusiones de hematíes
- ferritina >1.000 ng/mL.

Se monitorea con niveles de ferritina sérica, contenido de hierro hepático y medición de la carga férrica a través de estudios de resonancia magnética hepática y cardíaca mediante T2*.

Drogas:

- deferasirox vo. en dosis de 20 a 40 mg/kg/d,

- deferoxamina: se administra por vía subcutánea o endovenosa en dosis de 50 a 60 mg/kg/d si la respuesta al deferasirox es inadecuada,
- combinación de deferoxamina y deferiprona en caso de hemosiderosis cardíaca severa sintomática.

d. Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

Puede restaurar la hematopoyesis normal.

Se indica en aquellos pacientes dependientes de transfusiones con hermano histoiéntico.

Resulta exitoso en el 90% de los pacientes de entre 3 y 9 años de edad, y en 70% de los mayores de 10 años. Los donantes deben ser estudiados para descartar formas leves y fenotipos silentes de DBA: macrocitosis, eADA elevada, mutación del gen RPS19 sin anemia.

El trasplante con dador no relacionado tiene efectividad en el 80 % de los casos, se requiere mayor tiempo de seguimiento, siendo una opción para pacientes con mala calidad de vida, por refractariedad al tratamiento convencional. También indicado en pacientes que evolucionan a aplasia medular, mielodisplasia o leucemia.

8. Complicaciones

El curso clínico de los pacientes de DBA varía de paciente a paciente y es en general impredecible, condicionado por el uso crónico de corticoides, la sobrecarga de hierro por las múltiples transfusiones de hemáties y los efectos del trasplante de células progenitoras hemopoyéticas.

La sobrevida se ha prolongado, por lo que se observan en la adultez complicaciones como aplasia medular, mielodisplasias, leucemias y linfomas, y tumores sólidos, especialmente osteosarcomas.

Otros cánceres, como el carcinoma gástrico, de colon, hepatocelular y de mama, se presentan a edades más tempranas que en la población general y su pronóstico es peor. Además, la quimioterapia antineoplásica produce, en estos enfermos, una toxicidad hematológica y sistémica superior a la habitual.

Importante: se ha reducido la infertilidad en las mujeres con DBA, pero presentan frecuencia aumentada de preeclampsia, muerte fetal, partos prematuros y malformaciones en el 66% de los casos.

9. Criterios diagnósticos de DBA

Criterios mayores

- Edad < 1 año
- Anemia macrocítica
- Reticulocitos y eritroblastos disminuidos
- Historia familiar con diagnósticos de DBA
- Detección de mutaciones específicas

Criterios menores

- ADA eritrocitaria elevada
- Hemoglobina fetal elevada
- Anormalidades congénitas de DBA
- No evidencia de otros fallos congénitos

10. Recomendaciones terapéuticas

Transfusiones de glóbulos rojos ± quelación de hierro (Categoría 2a)

Indicaciones

- Períodos de rápido crecimiento (menores de un año o en pubertad)
- Resistencia a corticoides
- Toxicidad por corticoides
- Embarazo
- Perioperatorio de cirugías programadas

Recomendaciones

- Transfundir glóbulos rojos leucodeplecionados de donantes no emparentados para disminuir la sensibilización a aloantígenos.
- Monitorear en forma regular la aparición y evolución de la sobrecarga de hierro con determinaciones de

ferritina y estimación de la siderosis hepática y cardíaca por RNM.

- c. Iniciar quelación de hierro tras 15 transfusiones, después de cumplir 2 años y/o con ferritina > 1.000 ng/mL (excepto en embarazo)

Corticoterapia (Categoría 2a)

Indicación

- a. Pacientes con sensibilidad a corticoides.

Recomendaciones

- b. Reducir a la menor dosis posible en días alternos tras obtener respuesta a dosis estándar de 2 mg/kg/d de meprednisona x 2 semanas.
- c. Administrar dosis más elevadas en situaciones de estrés (por ejemplo: pericirugía de emergencia o infecciones severas).
- d. Monitorear en forma regular aumento de talla y efectos adversos severos: osteoporosis -con estudios de densidad mineral ósea-, cataratas, glaucoma, diabetes e hipertensión arterial.

Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (Categoría 2a)

Indicación

- a. Resistencia a corticoides (con donante histoiéntico relacionado). Descartar compromiso genético del donante (macrocitosis, ADA elevada, test del defecto genético del paciente).
- b. Evolución a aplasia medular, a mielopatía clonal o mala calidad de vida (con donante histoiéntico, emparentado o no).

Bibliografía

- Bessler M, Mason P. Hematology of infancy and childhood. Nathan and Oski's-7th Edition-. 2009: 351-60.
- Da Costa I, Leblanc T, Mohandas N. Diamond-Blackfan anaemia, .Blood. 2020; 136 (11): 1262–1273.
- Sjogren S, Flygare J. Progress towards mechanism-based treatment for Diamond-Blackfan anemia. The Scientific World Journal. 2012 Article ID 184362, pag1-8.
- Sieff C A, Yang J, Merida-Long L B, Lodish H F. Pathogenesis of the erythroid failure in Diamond Blackfan Anemia. British Journal of Haematology. 2010; 148 (4):611-22.
- Vlachos A and Muir E. How I treat Diamond-Blackfan Anemia. Blood. 2010; 116(19): 3715-23.
- Lipton JM, Atsidaftos E, Zyskind I, Vlachos A. Improving clinical care and elucidating the pathophysiology of Diamond Blackfan anemia: an update from the Diamond Blackfan Anemia Registry. Pediatric Blood Cancer. 2006; 48 (5): 558-64.
- Ball S, Orfali K. Molecular diagnosis of Diamond-Blackfan anemia. Meth Mol Med. 2004; 91:19-30.
- Gazda H T, Sheen M R, Vlachos A et al. Ribosomal protein L5 and L11 mutations are associated with cleft palate and abnormal thumbs in Diamond-Blackfan anemia patients. Am J Hum Genet. 2008; 83 (6): 769-80.
- Ulirsh et al. The genetic landscape of Diamond Blackfan Anemia. The American Journal of Human Genetics. 2018; 103:1-18.
- Da Costa I et al. Molecular approaches to diagnose DBA: the EuroDBA experience. Eur J Hum Genet. Dec. 2018; 103 (6), 913-947.
- West AH, Churpek JE. Old and new tools in the clinical diagnosis of inherited bone marrow failure syndromes. Hematology ASH Education Program. 2017:79-87.
- Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes: considerations pre and post transplant. Hematology ASH Education Program. 2017:88-95.
- Calado R, Clé DV. Treatment of inherited bone marrow failure syndromes beyond transplantation. Hematology, ASH Education Program. 2017: 96-101.
- Clinton C, Gazda H T. Diamond Blackfan Anemia. Gene Reviews (Internet), Last revision: march 7, 2019.

- Miano M, Eikema D, Bosman P. Stem Cell Transplantation for Diamond-Blackfan Anemia. A Retrospective Study on Behalf of the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group (EBMT) Transplant Cell Ther. 2021 Mar;27(3):274.e1-274.e5.
- Tyagi A, Gupta, Dutta A, Batti B. Pathogenesis of the erythroid failure in Diamond Blackfan Anemia: Current evidence on involved genes and treatment modalities. Cureus. 2020; Aug 25;12 (8) 10019. doi 10.7759/cureus.10019. PMID 3298371.

Anemia de Fanconi

La anemia de Fanconi (AF) es un desorden genético y fenotípicamente heterogéneo. Se caracteriza por una variedad de anomalías congénitas (ver tabla 2), fallo medular progresivo y una propensión al desarrollo de leucemia y otras formas de cáncer. Las células de los pacientes con AF tienen una gran susceptibilidad a los agentes clastogénicos, lo que constituye la base clínica de las pruebas diagnósticas de la enfermedad.

1. Epidemiología

La prevalencia de AF se estima en 10 casos por millón de individuos. La mediana de edad al diagnóstico es de 7 años, aunque la AF puede no ser reconocida hasta la adultez debido a la alta heterogeneidad de la enfermedad. Un tercio de los pacientes no tendrán clínicamente ninguna anomalía física.

Los varones están ligeramente más afectados que las mujeres, con una relación varón /mujer de 1,2:1. La AF ha sido detectada en todas las razas y grupos étnicos.

2. Aspectos genéticos. Herencia

La AF puede heredarse en forma autosómica recesiva, autosómica dominante (AF relacionada con RAD 51) o ligada al X (AF relacionada con FANC B)

Los genes involucrados son 34, siendo los de herencia autosómica recesiva 21. FANC A, FANCC, FANCD1/BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG/XRCC9, FANCI/KIAA1794, FANCJ/BRIP 1/BACH, FANCL, FANCM, FANCN/PALB2, FANCO/RAD 51C, FANCP/SLX4, FANCQ/ERCC4, FANCS/BRCA1, FANCT/UBE2T, FANCU/XRCC2, FANCV/REV7/MAD2L2, FANCW/RFWD3, FANCY/FAAP100

60 -70 % de los casos de AF son atribuibles a variantes patogénicas de FANC A.

3. Manifestaciones clínicas

La ocurrencia de malformaciones físicas, la edad de aparición de aplasia, leucemia o cáncer dependen del genotipo, de la penetrancia de cada mutación y de su expresión.

a. Anomalías hematológicas

El fallo medular progresivo es un hallazgo típico pero su tiempo de aparición varía. La primera manifestación hematológica suele detectarse a una edad mediana de 7 años y a los 40 años el 90-98% presenta anomalías hematológicas. El 53 % de los pacientes tiene pancitopenia al momento del diagnóstico. La trombocitopenia y macrocitosis suelen preceder a la anemia y neutropenia. La mitad de los individuos progresan a pancitopenia en los siguientes 3 a 4 años.

Los niveles de eritropoyetina están elevados en los pacientes con anemia.

Algunos pacientes evolucionan a leucemia, síndrome mielodisplásico (SMD) o cáncer, sin citopenias previas.

La médula ósea suele ser hipocelular, excepto en los casos que evolucionan a SMD o a leucemia mieloide aguda (LMA).

El fallo medular se clasifica según su gravedad en:

	Leve	Moderado	Severo
Neutrófilos/mm ³	1.500 a 1.000	1.000 a 500	≤ 500
Plaquetas/mm ³	150.000-50.000	50.000 a 30.000	≤30.000
Hemoglobina g/dL	≥ 8*	≤ 8	≤ 8

*Menor del valor normal para la edad pero mayor de 8 g/dL

b. Síndrome mielodisplásico/LMA en AF

El riesgo actuarial para el desarrollo de anomalía cromosómica es del 67 % para la edad de 30 años. Se reportan anomalías clonales aisladas como +1q, +3q y -7. Los subtipos observados de MDS/AML son RCMD (citopenia refractaria con displasia multilineal) RAEB (anemia refractaria con exceso de blastos), RARS (anemia refractaria con sideroblastos en anillo); MDS NOS (no especificada). Citogenética en MDS/AML + 1q -7/ -7q,+3q no balanceadas. Como hallazgo genético adquirido: RUNX1

El riesgo de progresión anual de SMD a LMA se estima en 9%.

Son frecuentes las fluctuaciones clonales incluyendo la desaparición de clones, la aparición de clones nuevos y la evolución clonal.

c. Anomalías congénitas más frecuentes (ver tabla).**d. Endocrinopatías asociadas**

Están presentes en 81 % de los pacientes -datos del Registro Internacional de Anemia de Fanconi (IFAR)-. Las más frecuentes son:

1. Diabetes mellitus
2. Insuficiencia de la hormona de crecimiento
3. Hipotiroidismo
4. Hipogonadismo
5. Osteopenia y osteoporosis en pacientes mayores de 18 años

e. Predisposición a enfermedad maligna

El riesgo de padecer un cáncer en AF es 800 a 1.000 veces mayor que en la población general. Los cánceres más comunes son LMA, carcinomas de células escamosas (CCE), tumores de cerebro y tejidos blandos.

El gen afectado y el tipo de mutación correlacionan con la severidad de la enfermedad.

El riesgo de LMA se incrementa luego de los 10 años de edad en los pacientes que no recibieron trasplante. Los adolescentes sufren un alto riesgo de desarrollar CCE. El trasplante y la infección por HPV aumentan este riesgo.

Con el aumento de la supervivencia global (SG), luego del trasplante de células progenitoras hemopoyéticas (CPH), se observa un aumento de la frecuencia de cáncer de cabeza y cuello, esófago, vulva y ano.

Las leucemias que afectan a estos pacientes son generalmente LMA (de M0 a M7 excepto M3), aunque hay descripciones de LLA y LMMC. Son frecuentes las anomalías cromosómicas complejas, del cromosoma 7 y del 1q (usualmente duplicaciones).

Como en otros fallos medulares hereditarios, las leucemias en pacientes con AF son difíciles de tratar. Los pacientes suelen morir dentro de los 6 meses del diagnóstico.

Todos los pacientes con AF y cáncer presentan baja tolerancia a los agentes quimioterápicos que dañan el ADN. Por ello los regímenes de QMT deben ser modificados, con disminución de sus dosis o reemplazo por otras terapéuticas alternativas (por ejemplo: quirúrgicas).

4. Diagnóstico**a. Test genético para mutaciones de genes FANC**

El test diagnóstico para AF más extensamente utilizado es la hipersensibilidad al efecto clastogénico (ruptura cromosómica y formas radiales) del diepoxibutano (DEB) o mitomicina C (MMC) sobre linfocitos. El diagnóstico de AF se hace cuando, luego del cultivo de linfocitos con DEB, se demuestra un incremento entre 3 y 10 veces del número de rupturas cromosómicas respecto de los controles normales.

Puede haber falsos negativos en pacientes con AF que tuvieron un fenómeno de reversión somática hematopoyética en la cual una célula madre o progenitor y su progenie han corregido el defecto genético en un alelo, resultando en un mosaicismo hematopoyético. Este evento de reversión ocurre en una célula madre pluripotente, más que en una célula de linaje restringido como el caso de un precursor linfocítico. Así, una mejoría lenta puede observarse, pero el riesgo de desarrollo de fallo medular, MDS/LMA aún persiste. El test de rupturas cromosómicas puede ser difícil de interpretar también en caso de MDS/AML instalada o reciente quimioterapia. En todos estos casos el test de MMC o DEB del cultivo de fibroblastos de piel será lo apropiado para establecer el diagnóstico.

El diagnóstico es confirmado por la identificación de una de las siguientes variantes patogénicas: 1) variante bialélica de 1 de los 21 genes conocidos como causantes de la forma de AF autosómica recesiva. 2) La variante heterocigota de RAD 51 causante de la forma autosómica dominante 3) La variante hemicigótica causante de AF ligada al X

El testeo molecular puede ser de un solo gen o bien de un panel genético. El testeo genómico incluye secuenciación de exoma o de genoma. Estos últimos no están disponibles en nuestro país.

b. Indicaciones para testeo

- Hermano con AF
- Aplasia medular
- Malformaciones congénitas:
 1. Una o más anomalías de radio o pulgares.
 2. Anomalías renales estructurales.
 3. Microftalmía.
 4. Microcefalia.
 5. Manchas café con leche.
 6. Fístula traqueoesofágica o atresia esofágica.
 7. Ano imperforado.
 8. Anomalías vertebrales.
 9. Defectos cardíacos.
 10. Defectos de miembros
- Citopenias
- Macrocitosis no explicadas por deficiencia de B12 o ácido fólico
- Incremento de Hb Fetal sin otra explicación
- SMD primario a edad temprana
- LMA primaria a edad temprana
- Sensibilidad inusual a quimioterapia (QMT) y radioterapia
- Cánceres típicos de AF a una edad inusual como CCE de cabeza y cuello en menores de 50 años, de cérvix en menores de 30 años, anovular en menores de 40 años
- Tumores hepáticos (adenomas o hepatomas sin antecedentes de alcohol o hepatitis)
- Tumor de cerebro en menores de 5 años de edad
- Tumor de Wilms en menores de 4 años
- Fallo ovárico prematuro, o reserva ovárica disminuida en menores de 30 años de edad
- Infertilidad femenina/masculina

5. Diagnósticos diferenciales

- Disqueratosis congénita
- Anemia de Blackfan Diamond
- Síndrome de Shwachman Diamond
- TAR (trombocitopenia con ausencia de radio)
- Síndrome de Holt Oram
- Síndrome de Baller Gerold
- Síndrome de Rothmund Thomson
- VACTERL-H (malformación vertebral, ano imperforado, malformaciones cardíacas, fístula traqueoesofágica, malformaciones renales, malformaciones en extremidades, hidrocefalia)
- IVIC (oftalmoplegía, alteraciones del radio, sordera y trombocitopenia)
- Síndrome de Bloom
- Síndrome de Nijmegen
- Ataxia Telangiectasia
- Síndrome de Seckel

6. Tratamiento

El tratamiento va dirigido a las

- Anomalías físicas
- Fallo medular
- Enfermedades malignas relacionadas

a. Tratamiento de las anomalías físicas

Dada la posibilidad de compromiso de múltiples órganos y sistemas, estos pacientes requieren una evaluación inicial precoz multidisciplinaria para detectar y tratar las diferentes afecciones que puedan presentar. Las intervenciones quirúrgicas indicadas deben realizarse tempranamente

b. Tratamiento del fallo medular

Ante un nuevo diagnóstico de AF, se debe realizar el estudio de histocompatibilidad del paciente, hermanos y padres para detectar un donante histoidéntico relacionado para trasplante de CPH.

El TCPH es el único tratamiento curativo para el fallo medular, pero no previene las complicaciones no hematológicas de la AF. Sus resultados son mejores en pacientes de menor edad, por lo que de contar con un donante histoidéntico relacionado o no relacionado, su indicación surge ante la primer citopenia que requiera tratamiento.

Algunos pacientes mantienen durante años una situación de aplasia moderada que no precisa ningún tratamiento y otros pacientes en muy poco tiempo deben ser sometidos a un régimen transfusional. El objetivo del tratamiento -de no contar con donante para el trasplante- es mantener una situación hematológica que permita una calidad de vida aceptable.

Los parámetros sanguíneos que indican la necesidad de iniciar el tratamiento son la presencia de una o más citopenias severas.

Andrógenos

Estimulan la producción de células sanguíneas durante un período de tiempo determinado.

Oximetolona: 2 mg/kg/día vía oral o nandrolona decanoato 1-2 mg/kg/semanal por vía intramuscular, con precaución en el lugar de la inyección por la trombocitopenia.

Inicialmente el 50-70% de los pacientes responde a este tratamiento luego de uno a dos meses en caso de la serie roja y más tardíamente la serie leucocitaria. Las plaquetas se recuperan entre 6 y 12 meses. Esta mejoría de la médula ósea es temporal y dosis dependiente. Si no hay respuesta se puede aumentar la dosis. Los efectos secundarios más importantes son: aceleración del ritmo de crecimiento, aumento de la masa muscular, virilización, hirsutismo, acné, hepatopatía en forma de enfermedad obstructiva, peliosis hepática, adenoma o carcinoma. Excepto este último, los demás mejoran al suprimir el fármaco. El seguimiento incluye la monitorización de la función hepática, dosar la α -fetoproteína, cada 2-3 meses y una ecografía abdominal anual.

Citoquinas

G-CSF: se indica si la neutropenia es aislada o la respuesta medular a los andrógenos no es suficiente para mantener recuentos celulares aceptables para el paciente. La dosis recomendada de G-CSF es 5 μ g/kg/día aunque hay pacientes que mantienen cifras de neutrófilos aceptables con la mitad de la dosis y a días alternos. Si no hay respuesta en 8 semanas, se debe suspender el tratamiento. Está contraindicado si el paciente presenta una anomalía clonal en MO, por lo que se recomienda realizar aspirados medulares cada 6 meses durante este tratamiento y suspenderlo si hubiese evidencias del desarrollo de evolución clonal. Se han comunicado casos de mielodisplasia y leucemia asociados al tratamiento con G-CSF.

EPO: se utiliza para mejorar la anemia en los pacientes sin respuesta al andrógeno. Algunos autores indican dosis iniciales de 100-150 unidades/kg tres veces por semana y otros autores aconsejan el uso conjunto con G-CSF. Si no se observa una respuesta tras 3 meses de tratamiento, éste debe ser suspendido.

Terapia transfusional

Se inicia cuando son ineficaces los tratamientos ya expuestos.

Se busca mantener una Hb > 8 g/dl y plaquetas \geq 30.000/mm³, aunque dependerá de la clínica del paciente.

Los concentrados de hematíes deben ser leucodepletados e irradiados para prevenir la enfermedad injerto contra huésped transfusional.

La donación familiar está contraindicada por la posibilidad de aloinmunización que puede aumentar el riesgo de rechazo en un futuro trasplante alogénico familiar.

Cada 6 meses se debe controlar el nivel de ferritina para iniciar un tratamiento quelante cuando el valor alcance los 1.500 ng/mL.

No existe una cifra indicativa para transfundir plaquetas, ya que muchos pacientes están asintomáticos con trombocitopenias severas.

Otras medidas de soporte que van a evitar complicaciones en pacientes con AF:

- Una higiene dental cuidadosa.
- Evitar traumatismos e inyecciones intramusculares.
- Evitar drogas antiagregantes plaquetarias como aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos.
- Tratar una herida sangrante en la boca localmente con ácido épsilon-aminocaproico, o por vía oral a una dosis de 100 mg/kg c/6 hs. durante 5 días, o ácido tranexámico 10-15 mg/kg c/8 hs. por vía oral.

c. Tratamiento de las enfermedades malignas relacionadas

Inmunoprofilaxis del HPV

Prevención, vigilancia, biopsia y exéresis precoz de lesiones sospechosas.

Privilegiar abordaje quirúrgico en tumores sólidos

Evitar agentes quimioterápicos alquilantes y generadores de fenómenos de crosslinking, y radioterapia.

7. Seguimiento

A todo enfermo con diagnóstico de AF que no presente fallo medular se le debe realizar:

- Hemograma completo con recuento de reticulocitos 3 o 4 veces por año
- Si aparece cualquier citopenia, laboratorio mensual para valorar la progresión al fallo medular global.
- Una vez por año un aspirado de médula ósea para ver afectación y definir anomalías citogenéticas y el inicio de leucemia o síndrome mielodisplásico.
- Una vez aparecida la alteración clonal, los aspirados medulares deberán realizarse cada 3 o 6 meses.

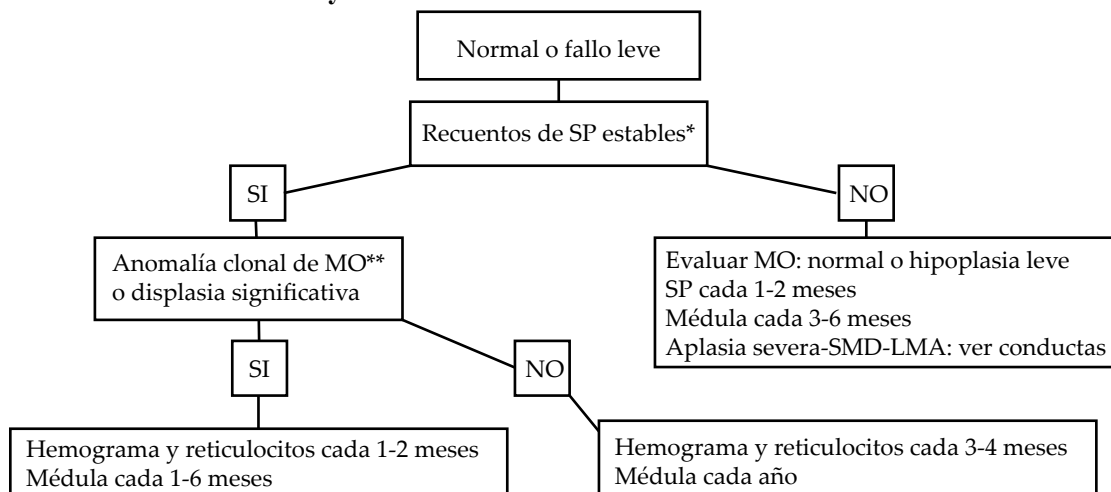
8. Recomendaciones

a. Exposiciones a evitar en pacientes con Fanconi

- drogas antiagregantes plaquetarias (aspirina, AINES): por tendencia hemorrágica
- agentes quimioterápicos y radioterapia
- exposición solar y a rayos X
- Tabaco
- Bebidas alcohólicas
- Pinturas, disolventes, gasolina, conservantes de la madera
- Pesticidas, herbicidas, productos de jardinería y agricultura

b. Anestésicos permitidos: propofol, midazolam (los menos tóxicos).

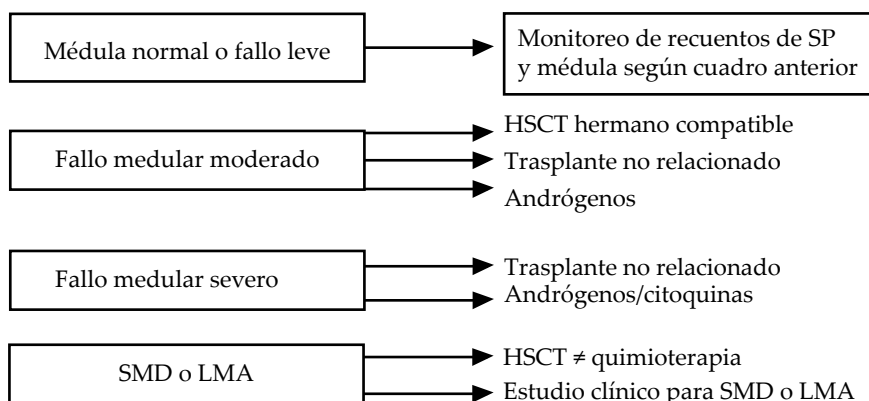
c. Monitoreo del fallo medular y de la evolución clonal



* Caída persistente o elevación de los recuentos de SP sin causa evidente requiere evaluación de médula ósea

**Anomalías clonales específicas que requieran inmediata intervención terapéutica o monitoreo estricto

Conductas frente al fallo medular

**1. Monitoreo de tumores sólidos**

- Controlar nevos por dermatología
- Búsqueda de lesiones cancerosas en cavidad oral, cabeza y cuello, urogenital, digestivo.
- En el caso especial de mutación FANC D1/BRCA 2, por el altísimo riesgo de desarrollo de meduloblastoma RNM de encéfalo anual.

Bibliografía

- Fanconi Anemia. Guidelines for Diagnosis and Management. 2014 (4a Edición) Fanconi Anemia Research Fund, Inc.
- Bessler M, Mason PJ, Link DC, Wilson DB. Inherited bone marrow failure syndromes. En: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, et al. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood 7a Edición 2009; Pag: 307-395.
- Alter BP. Bone marrow failure: a child is not just a small adult (but an adult can have a childhood disease). Hematology. 2005; 96-103.
- Shimamura A. Clinical approach to marrow failure. Hematology. 2009; 329-337.
- Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle JH et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European group of blood and marrow transplantation experience. Blood. 2013; 122 (26): 4279-4286.
- Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. Blood. 2005; 105: 67-73.
- Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio AP, Auerbach AD. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. Blood. 1994; 84 (5): 1650-1655.
- Kottemann MC, Smogorzewska A. Fanconi anemia and the repair of Watson and Crick crosslinks. Nature. 2013; 493 (7432): 356-363.
- Nalepa G, Wade Clapp D. Fanconi anemia and the cell cycle: new perspectives on aneuploidy. F1000 Prime Reports. 2014; 6: 23.
- Mehta PA, Tolar J. Fanconi Anemia Gene Reviews Seattle WA University of Washington, Seattle. 2021.
- West A, Churpek J. Old and new tools in the clinical diagnosis of inherited bone marrow failure syndromes. Hematology. 2017:79-87.
- Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes: considerations pre-and post transplant. Hematology. 2017:88-95.
- Hideto Iwafuchi. The histopathology of bone marrow failure in children. Journal of Clinical and Experimental Hemopathology. 2018; 58 (2): 68-86.
- Carmem Bonfin. Special pre and posttransplant considerations in inherited bone marrow failure and hematopoietic malignancy predisposition syndromes. Hematology. 2020:107-113.

Monitoreo y tratamiento de la sobrecarga de hierro transfusional en los fallos medulares

La sobrecarga de hierro transfusional es un hallazgo patológico frecuente en los fallos medulares, producto de múltiples transfusiones de glóbulos rojos, que se trata con quelantes.

Es importante evaluar la historia transfusional y la sobrecarga de hierro pre trasplante, ya que se observa menor sobrevida, mayor incidencia de enfermedad de injerto contra huésped aguda y mayor número de infecciones en los pacientes trasplantados por aplasia medular con sobrecarga de hierro.

Actualmente, de los quelantes orales, está disponible el deferasirox en dos fórmulas farmacéuticas: tabletas dispersables y comprimidos recubiertos. Por su mayor biodisponibilidad, 360 mg del comprimido recubierto corresponden a 500 mg de la tableta dispersable. Esta nueva fórmula (el comprimido recubierto) produce menos efectos adversos gastrointestinales, por lo que mejora la adherencia del paciente.

Es fundamental efectuar un buen diagnóstico de la sobrecarga de hierro previo al inicio del tratamiento quelante.

El monitoreo de la sobrecarga de hierro se realiza a través de:

Historia transfusional

Ferritina: método indirecto, cada 3 meses

RMN hepática, por medición de LIC (contenido de hierro hepático), expresado en mg/g de tejido. Valor de referencia (VR): <1,6 mg

- Sobrecarga leve: < 7 mg/g de tejido
- Sobrecarga moderada: 7 a <15 mg/g de tejido
- Sobrecarga severa: > 15 mg/g de tejido
- Expresada en μ moles: VR<36 (conversión a mg: valor x 0,056)

RMN cardíaca: T2* (V.R.>20 ms)

- Sobrecarga miocárdica leve: 10-20 mseg
- Sobrecarga miocárdica moderada: 6-<10 mseg
- Sobrecarga miocárdica severa: <6 mseg

El valor de ferritina en general correlaciona con la severidad de la sobrecarga hepática

Dosis terapéuticas de deferasirox:

Tableta dispersable (125-250-500 mg)	20 mg/Kg*	30 mg/kg**	40 mg/kg***
Comprimidos recubiertos (90,180-360 mg)	14 mg/Kg*	21 mg/kg**	28 mg/kg***

- * Mantenimiento, se elimina el hierro que se transfunde
- ** Sobrecarga de hierro
- *** Sobrecarga severa

Si existe sobrecarga severa cardíaca, se combina con deferoxamina sc o EV

Monitorear primero semanalmente, luego mensualmente la función hepática y renal

Efectos adversos principales: gastrointestinales y reacciones cutáneas

Bibliografía

- R. Cançado, N Watman, C Lobo, Z Chona, F Manzur, F Traina, M Park, G Drelichman, J Zárata, L Marfil. Assessment of liver and cardiac iron overload using MRI in patients with chronic anemias in Latin American countries: results from ASIMILA study. *Hematology*. 2018;23(9):676-682.
- X Zhang, Y Shi, Y Huang, G Zhang, Y He, E Jiang, J Wei, et al. Serum ferritin is a different predictor from transfusion history for allogeneic transplantation outcome in patients with severe aplastic anemia. *Hematology*. 2018;23(5):291-298.
- D Pennell, J Porter, A Piga, Yong-Rong Lai, A El-Beshlawy, M Elalfy, A Yesilipek, Y Kilinc, D Habr, K. Musallam, J Shen, and Y Aydinok, on behalf of the CORDELIA study investigators. Sustained improvements in myocardial T2* over 2 years in severely iron-overloaded patients with beta thalassemia major treated with deferasirox or deferoxamine. *Am J Hematol*. 2015; 90(2):91-6.



Leucemias agudas

Coordinadoras:

Giménez Conca, Alberto D
alberto.gimenez@hospitalitaliano.org.ar

González, Jacqueline S.
gonzalezjacqui23@gmail.com

Autores:

Agriello, Evangelina
Belli, Carolina
Carnelutto, Natalia
Castelari, Cecilia
Castro, María Belén
Cazap, Nicolás
Clavijo, Manuela
Cranco, Santiago
Dick, Hernán
Fernández, Isolda
Ferrari, Luciana
Fischman, Laura
Funes, María Eugenia
Lang, Cecilia
Mela Osorio, Mría José
Moirano, Maria Mercedes
Navickas, Alicia
Oliveira, Natalia
Ramirez, Roxana
Rapan, Leticia
Rey, Irene
Rivas, María Marta
Suero, Alejandro
Zanella, Lorena

Declaración de conflictos de interés:

Alberto Gimenez Conca declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie y Novartis por concepto de conferencias en las que ha participado. Natalia Carnelutto declara haber recibido honorarios por parte de Raffo por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Nicolás Cazap declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado y por parte de Pint Pharma por concepto de asesorías. Isolda Fernández declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Abbvie, Amgen, Janssen, Raffo, Varifarma y Pfizer por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Luciana Ferrari declara haber recibido honorarios por parte de Amgen y Abbvie por concepto de actividades educativas en las que ha participado. María Mercedes Moirano declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Irene Rey declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, Pfizer, Novartis y Varifarma por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. María Marta Rivas declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie y Pfizer por conceptos de conferencias y asesorías en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Leucemia linfoblástica aguda	383
Linfoma linfoblástico.....	403
Leucemia mieloide aguda	407
Leucemia promielocítica aguda	423
Situaciones especiales.....	435

Las categorías de evidencia y consenso de esta guía son, en su mayoría, categoría 2A y 1.

Abreviaturas:

6MTP 6-mercaptopurina.	PAMO punción aspiración de médula ósea.
AD altas dosis.	Ph (-) Philadelphia negativa.
AloTCPH trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.	Ph (+) Philadelphia positiva.
AutoTCPH autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas.	PL punción lumbar.
AraC citarabina.	PS <i>performance status</i> .
ATO trióxido de arsénico.	QT quimioterapia.
ATRA ácido transretinoico	RC remisión completa.
AYA adolescentes y adultos jóvenes.	RC1 primera remisión completa.
BMO biopsia de médula ósea.	RCi respuesta incompleta.
CFM citometría de flujo multiparamétrica.	RIC condicionamiento de intensidad reducida.
CID coagulación intravascular diseminada.	RMC respuesta molecular completa.
CTG estudio citogenético.	RMM respuesta molecular mayor.
DNR daunorrubicina.	RMN resonancia magnética nuclear.
ERM enfermedad residual medible	RMol remisión molecular.
FISH inmunofluorescencia in situ.	RQ-PCR reacción en cadena de la polimerasa, método cuantitativo en tiempo real.
GO gemtuzumab ozogamicin.	RR riesgo de recaída.
IDA idarrubicina.	R/R recaído/refractario.
IT intratecal.	RT radioterapia.
ITK inhibidores de tirosina kinasa.	RT-PCR reacción en cadena de la polimerasa cualitativa.
LA leucemias agudas.	Rx radiografía.
LCR líquido céfalo raquídeo.	SDC síndrome de diferenciación celular.
LLA leucemia linfoblástica aguda.	SG supervivencia global.
LLB linfoma linfoblástico.	SLC síndrome de liberación de citoquinas.
LMA leucemia mieloblástica.	SLE supervivencia libre de eventos.
LMC leucemia mieloide crónica.	SLL supervivencia libre de leucemia.
LPA leucemia promielocítica.	SLP supervivencia libre de progresión.
MC malformaciones congénitas.	SLR supervivencia libre de recaída.
MO médula ósea.	SLT síndrome de lisis tumoral.
MPAL leucemias de linaje ambiguo.	SNC sistema nervioso central.
MTT mitoxantrona.	SP sangre periférica.
MTX metotrexato.	TAC tomografía axial computada.
NOS no especificado de otra manera.	TMO trasplante de médula ósea.
OMS Organización Mundial de la Salud.	VO vía oral.

Leucemia linfoblástica aguda



I. Introducción

Denominamos leucemia linfoblástica aguda (LLA) a un grupo de enfermedades neoplásicas que resultan de la proliferación clonal de linfoblastos que infiltran médula ósea, diferentes órganos y/o sistemas.

Se caracteriza por tener una distribución bimodal con un primer pico en pacientes menores de 20 años y el segundo a partir de los 45 años. Representa el 75-80% de las leucemias agudas en edad pediátrica, predominando entre los 2 y 5 años.

La probabilidad de supervivencia libre de leucemia (SLL) y supervivencia global (SG) a largo plazo en el grupo pediátrico es \pm 70% y en adultos es 30-40%. En el subgrupo de adolescentes y adultos jóvenes (AYA 15-39/40 años) los resultados son similares a los primeros, cuando se aplican protocolos basados en esquemas pediátricos.

Tabla 1. Clasificación OMS. Revisión 2016 de leucemias agudas

Leucemia/linfoma linfoblástico B
Leucemia/linfoma linfoblástico B, no especificado de otra manera
Leucemia/linfoma linfoblástico B con alteraciones genéticas recurrentes
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(9;22)(q34.1; q11.2); BCR-ABL1
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(v;11q23.3); reordenamiento KMT2A
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(12;21)(p13.2; q22.1); ETV6-RUNX1
Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía
Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidía
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(5;14)(q31.1; q32.3); IL3-IGH
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(1;19)(q23;13.3); TCF3-PBX1
Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B, BCR-ABL1 like
Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B con AMP21
Leucemia/linfoma linfoblástico T
Entidad provisional: leucemia linfoblástica de célula T precursora temprana
Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico de células NK

II. Evaluación clínica y diagnóstico

- **Cuadro clínico:** anemia, sangrados, fiebre, dolores óseos (frecuentes en pediatría), hepatoesplenomegalia, adenomegalias y síntomas neurológicos.
- **Hemograma completo y frotis de sangre periférica (SP).**
- **Punción aspiración de médula ósea (PAMO).**
 - Morfología y citoquímica: extendidos de médula ósea (MO) con tinción May-Grünwald-Giemsa. Los linfoblastos muestran positividad frecuente ante la reacción de P.A.S con patrones de gránulos finos o gruesos, en bloque o lacunar y negatividad para la mieloperoxidasa, cloroacetoesferasa y sudan black.
 - Inmunofenotipo.
 - Estudios citogenéticos.
 - Estudios moleculares.
- **Biopsia de médula ósea (BMO).** En caso de no obtener MO (aspirado seco) o MO no representativa, se debe realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico y realizar los estudios morfológicos.
- Para el resto de las técnicas (citometría de flujo, citogenética convencional, inmunofluorescencia in situ [FISH], biología molecular), si hay blastos en número significativo (> 20%), se pueden evaluar en SP.
- **Evaluación de hemostasia:** APTT, TP, TT, fibrinógeno, DD, PDF y ATIII (dosar ATIII si es posible previo al uso de asparaginasa).
- **Evaluación química general:** LDH, uricemia, glucemia, uremia, creatininemia, hepatograma, ionograma, proteinograma, Ca, P, serologías pre-transfusionales, grupo y factor. Test de embarazo en mujer en edad fértil.
- **Evaluación del líquido céfalo raquídeo (LCR):** examen fisicoquímico, citológico y citometría de flujo.

- **Examen de fondo de ojo.**
- **Estudio por imágenes**
 - **Radiografía (Rx) / Tomografía (TAC) de tórax y senos paranasales.**
 - **Ecografía abdomino-pelviana y testicular:** según semiología.
 - **Ecocardiograma:** fracción eyección ventricular izquierda.
 - **TAC/Resonancia magnética (RMN) cerebro:** en caso de signos-síntomas neurológicos, en pediatría priorizar RMN.
 - **TAC y/o PET/TC:** para evaluar enfermedad extramedular.
- **Evaluación odontológica y psicológica.**
- **Estudio de histocompatibilidad:** al diagnóstico (salvo en pacientes añosos no candidatos a trasplante), pre-transfusión de glóbulos rojos o post 15 días si el producto no fue leucodepletado.

Recordar siempre:

- Evaluación del sistema nervioso central (SNC) (ver LLA y SNC).
- Evaluación testicular.
- Mujeres en edad fértil: prueba de embarazo, consulta ginecológica sobre fertilidad e inhibición del ciclo menstrual.
- Hombres: evaluar criopreservación de semen

La infiltración blástica en MO o SP requerida para el diagnóstico es > 20% (OMS 2016).

III. Técnicas de estudio

- a) Fenotipo inmunológico en SP o MO e índice de ADN:** la citometría de flujo multiparamétrica (CFM) define el linaje celular comprometido. Sustenta la evaluación de la enfermedad residual medible (ERM). Se utilizan combinaciones de 6 a 8 o más proteínas evaluadas en simultáneo con citómetros de flujo de 6 o más fluorescencias (Tabla 2). En todos los casos de LLA B se sugiere evaluar expresión de CRLF2 al diagnóstico. Para evaluación de ERM se recomienda utilizar citómetros de 8 o más colores.

Tabla 2. 1° Panel inicial (Euroflow) Leucemias

CyCD3	CD45	CyMPO	CyCD79a	CD34	CD19	CD7	mCD3
-------	------	-------	---------	------	------	-----	------

En las Tablas 3 y 4 presentamos la clasificación inmunológica de las neoplasias de precursores linfoides.

Tabla 3. Clasificación inmunológica de las neoplasias de linfoblastos B

Línea B	Estadio	Expresión fenotípica	Considerar	Asociación genética
Precursor B CD19(+) CD22(+) CD79a (+) HLA-DR (+)	ProB	CD10(-) CD34(++) CD20(-) TdT (++)	7.1 CD15 CD65 CD38 CD81 índice ADN	t(v;11q23.3) rearreglo KM-T2A (MLL) t(4;11)
	Común	CD10(+++) CD34(+) CD20(-/+) Cadena μ (-) TdT (++)	CD58 CD123 CD66c CD38 CD81 CD11b CD9 CD13 CD33 CD52 CD24 CD21 índice ADN eosinofilia	t(9;22) (q34.1; q11.2); BCR/ ABL1 t(12;21) (p13.2; q22.1); ETV6-RUNX1 (TEL-AML1). t(5;14) (q31.1; q32.3); IL3-IGH hiperdiploide, hipodiploide
	PreB	CD10(+) CD34(-) CD20(+) cadena μ + TdT++	CD58 CD123 CD66c CD38 CD81 CD11b CD9 CD13 CD332 CD24 CD21 índice ADN	T(1;19) (q23; p13.3); TCF3-PBX1 (E2A-PBX1)
Madura B (ver sección linfomas)	CD20(+) TdT (-) CD10(+) CD34(-) K (+) o λ (+)		CD38 CD81 bcl2	Rearreglo de Myc t(8;14), t(2;8), t(8;22)

Tabla 4. Clasificación inmunológica de las neoplasias de linfoblastos T

Línea T	Estadio	Expresión fenotípica	Considerar
Precursor T CD7(++) CD3c (+) CD3m (-/+) débil	Pro T (T I)	CD2(-) CD5(-) CD8(-) CD4(-) TDT (++) CD34(+/-)	CD44 CD127 CD10 CD45RA CD38 CD13 CD33 CD56 CD117 índice de ADN
	Early T	CD5(+) débil CD8(-) CD1a (-) CD2(-) TdT (+)	
	Pre T (T II)	CD2(+) y/o CD5(+) y/o CD8(+) CD1a (-) mCD3(-)	
	Intermedia o cortical T (T III)	CD1a (+) CD34(-) CD4(+) CD8(+) CD3m (+)	
Madura T (TIV) CD7(++) CD3c(+) CD3m(+)	Madura T	CD3m (+) CD1a (-) TCR $\alpha\beta$ (+) o TCR $\gamma\delta$ (+)	

Índice de ADN: es el estudio de la ploidía por citometría de flujo y se clasificarán los pacientes en los siguientes grupos con implicación pronóstica:

- <0,8: menos de 44 cromosomas (hipodiploidía)
- 1: dotación diploide, 46 cromosomas
- 1-1,09: entre 47-50 cromosomas (baja hiperdiploidía)
- 1,10-1,44: entre 51-67 cromosomas (alta hiperdiploidía)
- >1,44: casi tetraploidía (68-94 cromosomas)

En aquellos casos en los que se haya detectado una hiperdiploidía alta en el estudio citogenético, se debería analizar cuidadosamente el índice de ADN para descartar la presencia de subclones hipodiploides de forma concomitante (fenómeno de endoduplicación de clones hipodiploides que puede simular falsamente una hiperdiploidía alta de buen pronóstico).

b) Perfil citogenético-molecular

La identificación de anomalías genéticas es crítica para: 1) la evaluación de la enfermedad, 2) la estratificación de riesgo y 3) determinar conducta terapéutica. En la tabla 5 se presentan las principales recomendaciones al diagnóstico.

Tabla 5. Recomendaciones de estudios citogenéticos-moleculares a realizar al diagnóstico.

Recomendaciones LLA-B	
Estudio citogenético con bandeado G	
Estudios moleculares Primera fase FISH/RT-PCR	Re-arreglo BCR-ABL1 [t (9;22)] con identificación del transcrito (p190 vs p210) (importante realizar siempre). FISH detecta todos los transcritos. Con RT-PCR considerar estudio de ambas isoformas.
	Rearreglos del gen KMT2A (MLL) (importante realizar siempre) *
	Rearreglos del gen CRLF2 si hay expresión de CRLF2 por citometría de flujo¶
Estudios moleculares Segunda fase FISH/RT-PCR	Rearreglo TCF3-PBX1 [t (1;19)] o rearreglos del gen TCF3 (E2A) (detecta también t (17;19) #
	Rearreglo ETV6-RUNX1 [t (12;21)]. Permite además evaluar iAMP21 (amplificaciones del gen RUNX1)
	Rearreglos del gen IGH (Rearreglo IL3-IGH en LLA-B con hipereosinofilia)

Perfil Ph like FISH/RT-PCR/MLPA	Si no hay expresión de CRLF2 por citometría de flujo evaluar rearrreglo de genes de fusión que involucran a ABL1, ABL2, PDGFR β , CSF1R, EPOR, JAK2. Evaluación de mutaciones que involucran a: FLT3, IL7R, SH2B3, JAK1, JAK3 y JAK2 (en combinación con genes de fusión de CRLF2)
Dado que no hay un único método para el diagnóstico de LLA Ph like, la figura 1B representa un algoritmo diagnóstico sugerido. De no poder llevar a cabo dichos estudios al diagnóstico tener especial consideración en aquellos pacientes que no respondan al tratamiento inicial.	
RECOMENDACIONES LLA-T	
Estudio citogenético con bandeó G	
Estudios Moleculares FISH/RT-PCR	Rearreglo BCR-ABL1 (t (9;22) con identificación del transcrito (p190 vs p210). FISH detecta todos los transcritos, RT-PCR considerar estudio de ambas isoformas.
	Rearreglo SIL-TAL1 (permite el seguimiento de la ERM)

* asociado a LLA pro-B

asociado a LLA pre-B

¶ si la expresión de CRLF2 es negativa por citometría de flujo se descarta la presencia de rearrreglos del gen

Tabla 6. Alteraciones citogenéticas y/o moleculares: correlato con inmunofenotipo, edad y pronóstico.

Riesgo	Citogenético	Rearreglo génico	Linaje LLA	Frecuencia en adultos	Frecuencia en niños
Bajo	Hiperdiploidía alta (51-65 cr)	-	B	7%	25%
	t(12;21)(p13.2;q22.1) (críptica)	ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)	B común, pre-B	2%	22%
	t(12;21)(p13.2;q22.1) (críptica)	ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)	B con, pre-B	2%	22%
	t(1;7)(p32;q35) y t(1;14)(p32;q11), y delección intersticial de 1p32	Desregulación del gen TAL1	T	12%	7%
Bajo/ Intermedio	t(1;19)(q23;p13.3)	TCF3-PBX1 (E2A-PBX1)	Pre-B	3%	6%

Alto	Hipodiploidía (<44cr), hipodiploidía baja (30-39 cr)	-	B	2%	1%
	Cariotipos casi triploides (60-68 cr)	-	B	Frecuencia aumentada con la edad	
	Cariotipos complejos (≥5 alteraciones cr)	-	B	Frecuencia aumentada con la edad	
	t(9;22)(q34.1;q11.2)	BCR-ABL1	B (raro T)	25%	2%-4%
	Rearreglos de 11q23.3-t(4;11)(q21;q23.3)	KMT2A (MLL)	Pro-B	10%	8% (80% en < de 1 año)
	t(5;14)(q31;q32)	IL3-IGH	B (con hipereosinofilia)	<1%	<1%
	iAMP21 (amplificaciones de RUNX1)	-	B común, pre-B	raro	2%(~9años)
	Ph-like (BCR-ABL1-like)	CRLF2 ABL1 ABL2 PDGFRB IKZF1 (otros) // rear JAK	B (< en T)	10%-30% (25% en AYA)	15%
	t(5;14)(q35;q32)	TLX3-BCL11B	T	1%	3%

LLA EN ADULTOS

A- Factores de ALTO RIESGO en adultos:

Cuando hablamos de factores de alto riesgo, nos referimos a poder reconocer variables de riesgo independientes que nos permitan predecir menores tasas de remisión y menor duración de la remisión completa (RC). Es importante mencionar que no todos los grupos de tratamiento en el mundo coinciden con todos los factores de riesgo. De acuerdo a los factores de riesgo, los diferentes protocolos direccionan el tratamiento.

1. Edad: >30/45 años.
2. Leucocitos >30.000/mm³ en B y > a 100.000/mm³ en T
3. Inmunofenotipo: pro-B, early-T, inmunofenotipo T (salvo cortical)
4. Presencia de alguna alteración citogenética-molecular de alto riesgo.
 - Cariotipo hipodiploide
 - Rearreglos 11q23.3 (KMT2A - previamente MLL)
 - t (9;22). BCR-ABL. Ph (+)
 - Cariotipo complejo (5 o más alteraciones)
 - iAMP21 (amplificaciones de RUNX1)
 - Ph-like
 - Mutaciones IKAROS/estado no mutado NOTCH1 (no disponible aún)
5. Compromiso de SNC (en algunos protocolos).
6. Mala respuesta a corticoides al día 8 (más de 1.000 blastos/mm³ en sangre periférica) (para algunos protocolos tipo BFM).
7. Medulograma y/o citometría de flujo al día +15 > 10% blastos. (para algunos protocolos tipo BFM).
8. Remisión completa morfológica tardía (>1 ciclo)
9. ERM+ post inducción (>0.01% o 10-4) (entre la semana 6-20 de acuerdo con el protocolo).

1. Edad: A mayor edad existe peor pronóstico. La mayor proporción de alteraciones citogenéticas y moleculares tendrían un papel preponderante. Actualmente subdividimos a los adultos en tres grupos etarios: AYA (15-39/40 años), adultos (40/41-60 años), añosos (>60 años).

2. Recuento de leucocitos: históricamente, se ha definido como de peor pronóstico los recuentos $> 30.000/\text{mm}^3$ para la línea B y $> 100.000/\text{mm}^3$ para la línea T. Sin embargo, no todos los grupos de tratamiento coinciden en clasificar el recuento leucocitario al diagnóstico, como un factor de riesgo.

3. Inmunofenotipo: ver tablas 3 y 4. Las **LLA pro-B** son consideradas por algunos grupos como factor de riesgo alto. Pueden asociarse con la presencia de rearrreglos en 11q23.3. Las LLA T presentan un peor pronóstico a excepción de las de tipo cortical. La leucemia early-T (LET) presenta características fenotípicas y genéticas únicas. Se trata de una célula T temprana que conserva rasgos mieloides. Presentan con frecuencia mutaciones en FLT3. Se asocian a peor pronóstico. La expresión de CRLF2 puede determinarse por CMF, pertenecen a las LLA Ph-like y tienen son de pronóstico adverso.

4. Citogenético/molecular: determinadas alteraciones citogenéticas y/o moleculares tienen valor pronóstico, definen grupos de riesgo y tiene impacto en la decisión terapéutica. La mayoría de ellas están detalladas en la **Tabla 6**.

Respecto a la evaluación de la **ploidía**, los pacientes con hiperdiploidía (51-65 cromosomas) presentan buen pronóstico. Dentro de esta última categoría, la ganancia de los cromosomas 4, 10, 17 y 18 está asociada con mejores resultados. La hipodiploidía es rara en LLA (1-2%) y se asocia a mal pronóstico. La hipodiploidía baja (30-39 cromosomas), los cariotipos casi triploides (60-68 cromosomas) y los cariotipos complejos (≥ 5 alteraciones cromosómicas) están también asociados a mal pronóstico y su frecuencia aumenta con la edad. Cabe destacar que las mutaciones de TP53 se presentan con mayor frecuencia en los cariotipos hipodiploides y se asocian de manera independiente a menor supervivencia. Es importante distinguir cuando una población hiperdiploide corresponde a una duplicación de una línea celular casi haploide (< 30 cr), donde se observa un patrón de pérdidas y ganancias de cromosomas característico. El pronóstico es desfavorable cuando es hiperdiploide debido a este fenómeno.

La **delección/rearrreglo de 9p** tiene pronóstico variable, dependiendo de los genes que son afectados, entre ellos CDKN2A y CDKN2B, PAX5 y JAK2.

Los **rearrreglos del gen IGH** otorgan mal pronóstico. Su incidencia es mayor en el grupo AYA (10%) que en los niños ($< 3\%$).

Alteración del **gen TAL1** se ha descrito hasta en un 30% de las LLA-T, ya sea a través de la translocación cromosómica o una delección específica del sitio. Se asocia con más frecuencia al sexo masculino, adolescentes y recuento elevado de glóbulos blancos. Es posible evaluar ERM a través del gen de fusión SIL/TAL1.

Las **LLA Ph-like** son un grupo de LLA-B asociado a mal pronóstico. Se caracteriza por un perfil de expresión génica similar a las LLA Ph (+) aunque no poseen el rearrreglo BCR-ABL1.

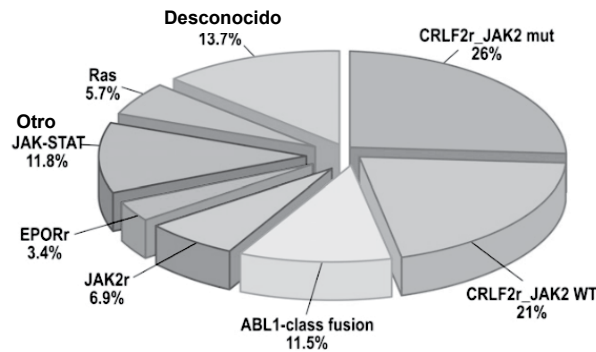
Al igual que en las LLA Ph+, las LLA Ph-like, se suelen asociar con mutaciones o deleciones del gen Ikaros (*IKZF1*).

Distintas alteraciones genéticas son las responsables de activar los genes de los receptores de citoquinas y las vías de señalización de Ras y JAK/STAT5. Estas mutaciones incluyen a los genes: *ABL1*, *ABL2*, *EPOR*, *JAK2*, *PDGFR β* , *EBF1*, *FLT3*, *IL7R*, *NTRK3* y *SH2B3* (figura 1A). Estas se pueden subdividir en 5 subgrupos según el tipo de receptor de citoquinas o fusión de quinasa presente: (1) rearrreglos de *CRLF2*, (2) rearrreglos de genes relacionados a ABL, (3) rearrreglos *JAK2* y *EPOR*, (4) mutaciones o deleciones que activan las vías de señalización *JAK-STAT* o *MAPK*, y (5) otras alteraciones raras.

En la figura 1B se detalla un posible algoritmo de evaluación. La detección de *CRLF2* por citometría de flujo es una estrategia útil para identificar un subgrupo significativo de pacientes Ph-like, por lo cual debería ser realizada al diagnóstico en todos los pacientes.

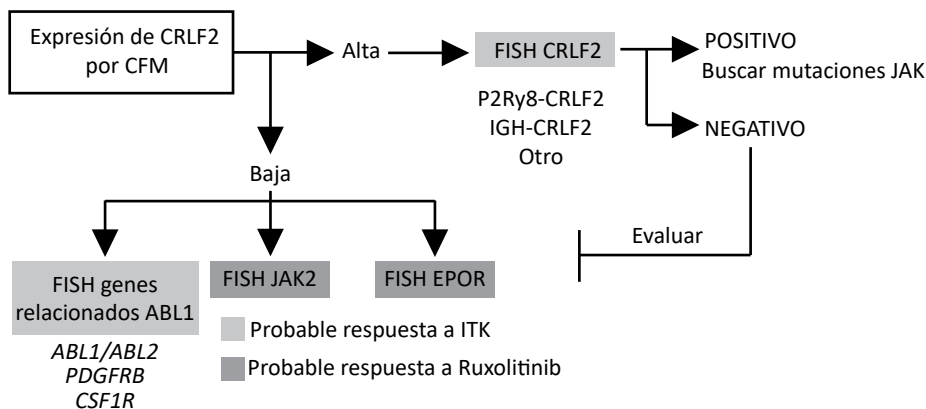
Aunque no existe ningún tratamiento específico aprobado, pueden ser opciones para tratamiento drogas dirigidas a blancos moleculares. En este aspecto, se pueden subdividir en dos subgrupos: 1) aberraciones que provocan desregulación de quinastas (*PDGFRB*, *ABL1*, *ABL2*, *CSF1R*) que podrían responder a los inhibidores de tirosina quinastas (ITK); y 2) aberraciones o mutaciones en los receptores de citoquinas, en JAK o RAS (*CRLF2*, *EPOR*, *JAK*, *RAS*) que podrían responder a inhibidores de JAK.

Figura 1. A) Frecuencia de subtipos genéticos en LLA Ph-like. **B)** Algoritmo sugerido para el estudio de perfil Ph *like* en LLA.



Modificado de Hunger and Mullighan. Blood. 2015

Figura 1. B) Algoritmo sugerido para el estudio de perfil Ph *like* en LLA.



5. Compromiso de SNC: el compromiso inicial requiere tratamiento adaptado al mismo; mayor dosis de metotrexato sistémico y/o frecuencia de quimioterapia intratecal y/o radioterapia de SNC. No todos los grupos coinciden en que represente un factor de alto riesgo.

6. Respuesta al día +8 y +15: la cinética de respuesta a la quimioterapia parece asociarse al pronóstico. La mala respuesta a corticoides al día 8 (más de 1.000 blastos/mm³ en sangre periférica) y la presencia >10% blastos al día 15 en médula ósea, constituyen para algunos protocolos de tratamiento factores adversos. Sin embargo, en adultos no está demostrado aún.

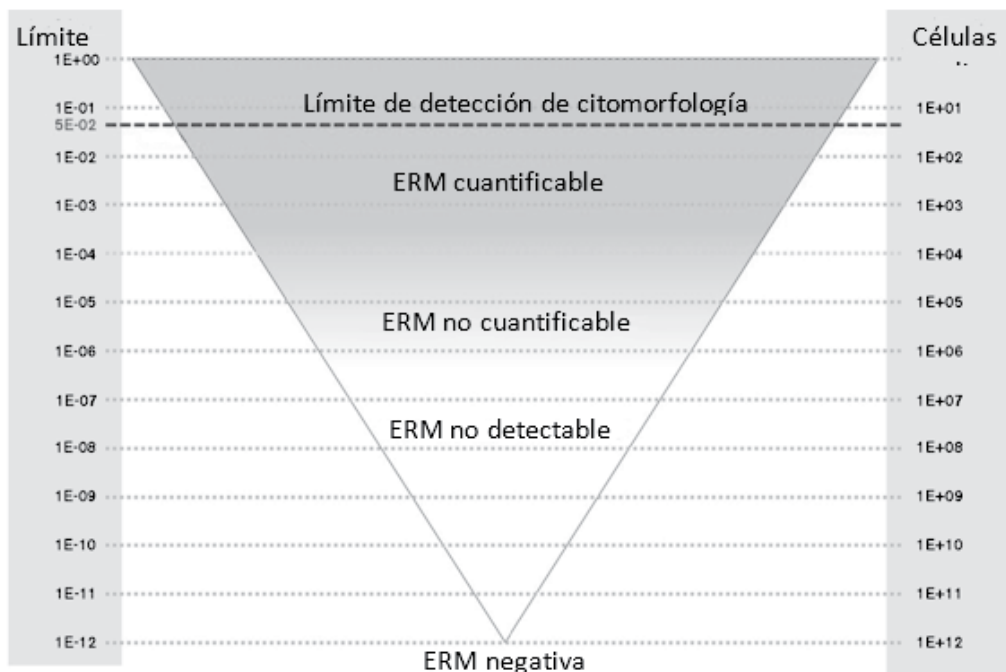
7. Respuesta a la inducción: la remisión morfológica tardía (>1 ciclo) constituye un factor pronóstico adverso.

8. ERM: la enfermedad residual medible (hasta hace poco llamada enfermedad mínima residual) es un factor pronóstico independiente de gran importancia en LLA. En los análisis multivariados la evaluación de ERM supera a los otros factores de riesgo en cuanto a riesgo de recaída y sobrevida libre de enfermedad. Los métodos para la cuantificación de ERM se basan en: 1) la discriminación entre las células normales y las células que presentan un inmunofenotipo asociado a leucemia por CFM a 8 colores (el más utilizado), 2) cuantificación mediante PCR en tiempo real (qRT-PCR) o *Next Generation sequencing* (NGS) de los reordenamientos de inmunoglobulina o genes del receptor de células T (IG/TR), y 3) lqRT-PCR de genes de fusión.

La evaluación de ERM es utilizada por los protocolos de tratamiento en la estratificación de riesgo, la intensidad del tratamiento y también en la selección de candidatos a trasplante alogénico (AloTCPH) en primera remisión completa (RC1). La evaluación de la ERM entre la semana 4-6, en general se utiliza para decidir si debe intensificarse el tratamiento. La evaluación de la ERM entre la semana 6-20 (de acuerdo con los diferentes grupos de tratamiento) definen indicación de AloTCPH en RC1.

ERM negativa se define como enfermedad no detectable por CMF con sensibilidad 0,01% (10⁻⁴). En nuestro país, el método cuantitativo en tiempo real (RQ-PCR) se realiza para p210-p190, IgH y TCR. La muestra de elección tanto para CFM como RQ-PCR/IgH-TCR es médula ósea; y los anticoagulantes heparina/EDTA y EDTA respectivamente.

Figura 2. Diagrama esquemático para la detección de ERM.



Modificado de Brüggemann M. and Kotrova M. Blood Advances.

B- Tratamiento

Se consideran adultos a los pacientes mayores de 15/18 años con LLA Ph (-). Se utilizan tratamientos basados en esquemas tipo BFM o el esquema HyperCVAD-AD MTX-AraC (**Tabla 7**).

Tabla 7. Enfoque terapéutico en LLA Ph (-)

LLA Ph (-)	15-39/40 años(AYA)		Poliquimioterapia (poli QT) basada en protocolos pediátricos*
	≥ 40	≤ 60/65 o sin comorbilidades(apto)	Poli QT*
		> 60/65 y/o con comorbilidades severas (no apto)	Poli QT/ tratamiento NO intensivo

*Evaluar AloTCPH en pacientes con donantes y LLA alto riesgo citogenético, hiperleucocitarios o ERM positiva

Iniciar estudio HLA tempranamente
 Conocer tempranamente si el paciente cuenta con donante histoiéntico.

Profilaxis del SNC
 Todos los regímenes incluyen profilaxis del SNC

1. Adultos (< 60/65 años) Ph (-)

En general los tratamientos se dividen en fases que incluyen inducción (4 a 6 drogas: vincristina, antraciclina, corticoides, asparaginasa, ciclofosfamida, citarabina [AraC] y mercaptopurina [6MTP]); consolidación (metotrexato [MTX] a dosis altas [AD] o dosis fraccionadas de MTX tipo Capizzi, AraC, asparaginasa y 6MTP) y mantenimiento prolongado (6MTP continuo y MTX semanal). Todos los esquemas de tratamiento incluyen profilaxis o tratamiento del SNC.

En adultos mayores se logran obtener tasas de RC de hasta el 85-95%, sin embargo, la tasa de recaída sigue siendo alta. La SLL reportada a 5 años es de sólo 30-40%. La mayor tasa de recaída en comparación a los grupos pediátricos estaría en relación a la heterogeneidad en la biología de la enfermedad, a factores del huésped y a la experiencia de los grupos tratantes.

En el grupo etario comprendido por los AYA, diferentes grupos cooperativos de EEUU y Europa han demostrado superioridad en los resultados al tratarse con regímenes **pediátricos tipo BFM**; mostrando supervivencia libre de eventos (SLE) a 2-5 años de 63-74% vs 30-45 con regímenes de adultos. La mejoría en los resultados con el uso de estos regímenes es atribuida: 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. (PETHEMA 964, GRAALL 2003/5, DFCI-01-175, DFCI-00-01, CCG18817, CALGB10403).

En contrapartida, el MDACC comparó los resultados de los pacientes AYA tratados con el protocolo BFM aumentado vs HyperCVAD. No hubo diferencias en cuanto a tasas de RC, duración de RC ni SG a 5 años. Con el protocolo BFM fueron mayores la hepatotoxicidad, pancreatitis, osteonecrosis y trombosis. Con el hyperCVAD hubo más complicaciones relacionadas a la mielosupresión.

No existen estudios randomizados que evalúen comparativamente la eficacia de los protocolos tipo BFM e HyperCVAD.

Esta subcomisión recomienda el uso de protocolos inspirados en esquemas pediátricos en los pacientes hasta los 40 años.

Para los **pacientes aptos entre 40/41 a 60 años**, el uso de protocolos de poli quimioterapia (poliQT) basados con esquemas de inducción con 4 o 5 drogas seguidos de intensificación con poli quimioterapia (consolidación /mantenimiento) (CALGB 8811, HyperCVAD MRC UKALL XII/ECOG1993) es un enfoque adecuado.

Esta subcomisión recomienda el uso de protocolos tipo BFM modificados para adultos o protocolo HyperCVAD.

El **rituximab** parece tener un papel importante en la LLA-B Ph (-) CD20+ (>20% de expresión) con mejorías en SLE, pero sin diferencias en SG (GRAALL 2005/R). De todos modos, se necesitan estudios randomizados para demostrar su utilidad.

Esta subcomisión recomienda el uso de rituximab en LLA CD20+.

2. Adultos > 60/65 años Ph (-)

Estos pacientes tienen una probabilidad menor de obtener RC (14-40%) y de lograr largas SLE y SG (7-12%). La edad por sí misma no es un parámetro suficiente para elegir tratamiento. La decisión terapéutica en cuanto a la intensidad del tratamiento en los distintos grupos etarios, dependerán del estado funcional, puntaje de comorbilidades y evaluación geriátrica completa, permitiendo la clasificación de los pacientes en “aptos” o “no aptos” para tratamientos intensivos.

El empleo de esquemas de 1ª línea con reducción de dosis de antraciclinas y suspensión de asparaginasa en inducción han logrado disminuir la toxicidad y la muerte temprana. La intensificación del tratamiento post inducción es bien tolerada en este grupo etario permitiendo la incorporación de asparaginasa, MTX y Ara-C en consolidación.

Esta subcomisión recomienda el uso de protocolos tipo BFM modificados para adultos añosos o protocolo HyperCVAD o mini HyperCVAD.

En pacientes considerados no aptos para tratamiento intensivo se sugiere tratamiento de soporte con corticoides con o sin vincristina.

3. LLA Ph (+)

La LLA Ph (+) es un subtipo clínicamente distintivo. Representa el 20% a 30% de las LLA en adultos y su incidencia aumenta con la edad. Está asociada a fenotipo precursor de línea B, co-expresión de marcadores mieloides, leucocitosis y compromiso del SNC.

La presencia del BCR/ABL es, en sí mismo, un factor de mal pronóstico. Dos tercios de las LLA Ph (+) presentan alteraciones adicionales a la t(9;22) con probable impacto en los resultados. Las más frecuentes son: doble cromosoma Ph, -7/del(7q), alteraciones en 9p, e hiperdiploidía (>50 cr). A éstas se las ha correlacionado, particularmente las tres primeras, con efectos negativos sobre el pronóstico.

De acuerdo al punto de ruptura del gen BCR pueden presentarse distintas isoformas: p190 (m-bcr) en alrededor del 70% de los casos y p210 (M-bcr) el 30% restante. Otras isoformas son casos muy raros. Es importante la identificación del transcrito al diagnóstico para evaluar la EMR posteriormente.

Las respuestas al tratamiento de la LLA Ph (+) han cambiado considerablemente en los últimos 10 años, alcanzando tasas de SG de 60% a 5 años con la incorporación de ITK en el tratamiento de inducción asociado a poliQT (tipo BFM o HyperCVAD), seguida de AloTCHP. Los ITK han logrado mayor supervivencia sin aumentar la toxicidad, permitiendo además que un mayor número de pacientes accedan al AloTCHP.

El ITK óptimo para la inducción todavía se desconoce. Existen diferencias farmacológicas entre los inhibidores en cuanto a la potencia de inhibición (nilotinib y dasatinib son más potentes que imatinib), la actividad contra distintas quinasas (dasatinib es activo contra quinasas SRC) y la actividad potencial del ponatinib contra alelos de BCR-ABL polimitados. Sin embargo, no se han realizado estudios prospectivos comparando distintos ITK.

Dasatinib ha demostrado atravesar la barrera hematoencefálica. Ponatinib ha demostrado cruzar dicha barrera sólo en modelos murinos. Sin embargo, no hay datos de ensayos clínicos para apoyar el uso de ITK como profilaxis dirigida al SNC.

El tratamiento de inducción no está exento de toxicidad. La mortalidad varía con la edad, pero rara vez es menor del 5% y puede ser tan alta como 15% a 20% en las personas mayores. Distintos grupos reportaron sus datos sobre inducción sin QT para LLA Ph (+). En pacientes mayores de 60 años tratados con ITK (imatinib) más prednisolona, con tasas de RC de 100%, con mínima toxicidad y una mediana de supervivencia de 20 meses, (y 74% de SG a 12 meses). Estudios similares con dasatinib en pacientes de 18 años o más reprodujeron dichos resultados (RC cercanas al 100% con SG de alrededor de 50% a 20 meses); evidenciando supervivencias significativamente más prolongadas en aquéllos que mostraron EMR molecular negativa al fin de la inducción.

En base a este enfoque, diversos grupos han propuesto disminuir la intensidad de la QT de inducción. El grupo GRAALL publicó datos de 268 pacientes no tratados previamente con LLA Ph (+) comparando imatinib a altas dosis + HyperCVAD de intensidad reducida vs dosis estándar de imatinib + HyperCVAD. Con una mediana de edad de 47 años, la tasa de RC fue mayor en el primer grupo (98% vs 91%; p=0,006), mientras que la tasa respuesta molecular mayor (RMM) fue similar (66% vs 64%). Con una mediana de seguimiento de 4,8 años, la SLE a 5 años y la SG se estimaron en 37,1% y 45,6%, respectivamente, sin diferencia entre ambas ramas.

Si bien el AloTCHP continúa siendo la terapéutica de elección post-remisión, se están analizando la existencia de subgrupos de pacientes de riesgo más favorable que podrían no necesitarlo.

Tabla 8. Tratamiento en LLA Ph (+)

Paciente	Inducción	Consolidación
Ph (+) 15-39 años Ph (+) 40-65 años sin comorbilidades	1. ITK* + QT (Quimioterapia) 2. Ensayo clínico	AloTCPH + mantenimiento con ITK Sin donante: ITK y QT+ ITK mantenimiento
Ph (+) mayores de 65 años o con comorbilidades	1. ITK + corticoides 2. ITK + QT 3. Ensayo clínico	Continuar tratamiento + mantenimiento con ITK)

Modificado de NCCN Guidelines versión 1.2019

**ITK: inhibidor de tirosina kinasa*

Solicitar estudio de mutaciones en pacientes con enfermedad resistente (recaída/ refractaria).
Seleccionar segunda línea de ITK en función de resultados de mutaciones

Tabla 9. ITK de elección según la mutación presente

MUTACIÓN	ITK
Y253H, E255K/V, or F359V/C/I	Dasatinib
F317L/V/I/C, T315A, or V299L	Nilotinib
E255K/V, F317L/V/I/C, F359V/C/I, T315A, or Y253H	Bosutinib
T315I	Ponatinib

Monitoreo de la ERM

Para el monitoreo por RQ-PCR para BCR/ABL1 p190/p210 la muestra de elección es MO con EDTA. Teniendo en cuenta los siguientes puntos de corte:

- Respuesta molecular completa (RMC): ausencia de copias del transcrito BCR/ABL1 con una sensibilidad de 0,01%.
- Respuesta molecular mayor (RMM): relación BCR/ABL1: ABL1 < 0,1% en escala internacional para p210 o la reducción de 3 log para p190.

Es importante realizar dicho estudio en laboratorios estandarizados.

Numerosos trabajos mencionan la importancia de su valoración en la RC1 y a los tres meses ya que tendría valor pronóstico en la supervivencia libre de recaída (SLR) y SG.

4. Seguimiento

El seguimiento durante el mantenimiento debe realizarse con hemograma y química general de acuerdo a lo indicado en el protocolo elegido (inicialmente cada 2 semanas para evaluar toxicidades). La mayoría de los protocolos contempla evaluación de LCR y MO cada 1-3 meses.

Los controles posteriores deben ser realizados cada 1-2 meses el primer año, 3 meses el segundo año y cada 6 meses a partir del tercer año.

En todas las ocasiones se debe incluir evaluación del hemograma y química general. Si bien no existe consenso sobre la periodicidad de la valoración de MO, algunas guías sugieren su realización cada 3 meses los primeros 1-3 años.

5. LLA recaída/refractaria (R/R) del adulto

Las tasas de RC reportadas en ensayos clínicos para pacientes adultos recién diagnosticados con LLA pueden ser mayores del 90% con los regímenes de inducción actuales. Sin embargo, al subgrupo de pacientes refractario a la terapia inicial se le agrega un 30% a 60% de los pacientes que recaerá a pesar de los regímenes de quimioterapia agresivos y mantenimiento.

Actualmente las estrategias terapéuticas en estos pacientes deben incluir AloTCHP. Las tasas de RC luego de una primera recaída con regímenes de rescate son de alrededor del 40% y son, en general, no duraderas con un enfoque de QT sola. Sin embargo, se puede alcanzar una supervivencia a largo plazo de \pm 16% con AloTCHP.

Los predictores de respuesta en pacientes recaídos incluyen la duración de la RC1, respuesta a la terapia de rescate inicial, capacidad de ser sometidos a trasplante, estado de la enfermedad en el momento del mismo y la edad del paciente. Los pacientes con ERM negativa al momento del AloTCHP tienen mejor pronóstico. En caso de recaídas tardías (> a 1 año del tratamiento inicial), se puede considerar utilizar el mismo régimen terapéutico; de lo contrario, un régimen alternativo se considera más apropiado.

Es fundamental **revaluar el compromiso del SNC y testicular** en el momento de la recaída sistémica y reiniciar profilaxis con QT intratecal (IT). A pesar de la profilaxis inicial adecuada, del 2% al 15% de los pacientes tendrán compromiso en el momento de la recaída.

Dosis altas de AraC/MTX sistémico, el tratamiento IT (bisemanal hasta eliminación de blastos o frecuencia determinada según protocolo utilizado) y la radioterapia (RT) son opciones de tratamiento en caso de compromiso de SNC.

Entre las opciones de tratamiento de rescate, esquemas como **FLAG-IDA** producen tasas de respuesta de 39% a 83%, pero con medianas de SLE y SG de 6 (3-38) y 9 (7-38) meses respectivamente.

La **clofarabina** obtuvo en adultos tasas de RC del 31% en combinación con otros agentes (etopósido, ciclofosfamida, citarabina entre otros) con una mediana de SLE de 3 meses (2-28) y una probabilidad de SG a 1 año del 10% (IC95 4-16%). Por el momento no se encuentra aprobada en Argentina para pacientes >21 años, aunque su uso se encuentra extendido.

Se puede considerar un régimen de rescate que contenga **asparaginasa** cuando el paciente no la recibió como parte del tratamiento inicial.

En caso de LLA-T también se puede considerar el uso de **nelarabina** (ya sea sola o en combinación con otros agentes) como una opción terapéutica de rescate. La tasa de RC reportada es del 31% (IC95% 17-48), con una mediana de SLE de 20 semanas (IC95 11-56). Este fármaco no se encuentra disponible aún en nuestro país.

El **blinatumomab** es un anticuerpo biespecífico contra CD3 y CD19 que genera la destrucción de los blastos por medio de los linfocitos T citotóxicos. Ha obtenido la aprobación por la FDA para el tratamiento de la LLA R/R Ph (-). En el año 2018 la FDA aprobó su uso también para el tratamiento de la ERM positiva luego de tratamiento de quimioterapia intensiva. No se encuentra aprobado aún en la Argentina. Ha obtenido la aprobación por la ANMAT para el tratamiento de LLA de precursores B Ph(-), CD19 positivo en primera o segunda remisión completa y con EMR igual o superior al 0,1%.

Sus principales efectos adversos incluyen síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y diferentes eventos neurológicos (encefalopatía, afasia y convulsiones). El SLC se redujo mediante la modificación de la dosis inicial y la profilaxis con dexametasona, sin afectar el efecto citotóxico.

La **vincristina liposomal** fue aprobada por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con LLA Ph (-) en segunda recaída. No se encuentra aprobado en la Argentina.

El **inotuzumab ozogamicin (IO)** es un anticuerpo monoclonal anti-CD22 unido a calicheamicina (un agente alquilante de ADN). En el estudio INNOVATE de fase 3, el tratamiento con IO logró una tasa de RC significativamente mayor (80,7% vs 29,4%, $p < 0,001$) que la QT intensiva estándar en adultos con LLA-B R/R y fue aprobada por la FDA para pacientes R/R CD22(+). No aprobado en la Argentina. Se recomienda citorreducción si linfoblastos circulantes $\geq 10.000/\text{mm}^3$ con una combinación de hidroxiurea, esteroides y/o vincristina hasta un recuento de linfoblastos periféricos $\leq 10.000/\text{mm}^3$.

Además de premedicación con un corticoide, antipirético y antihistamínico.

Terapia con células CAR-T: la terapia con células CAR (del inglés *chimeric antigen receptor*) es una opción que ha surgido como una inmunoterapia dirigida, mostrando respuestas sorprendentes en poblaciones altamente refractarias.

Las células CAR-T son células T del paciente, modificadas genéticamente para identificar y eliminar las células malignas a través de reconocimiento de antígenos específicos de tumor. En LLA-B, las células CAR se dirigen contra CD19 y es una de las terapias de células T más ampliamente estudiada. Se desarrollaron CAR-T contra CD22 (para aquellas LLA que negativizan CD19)

Los reportes iniciales en pacientes altamente refractarios muestran tasas de RC de 70-90%, tanto en niños como adultos, aunque con toxicidades significativas como el SLC.

El TISAGENLECLEUSEL (CAR T contra el antígeno CD19) fue aprobado recientemente por FDA para los pacientes R/R a varias líneas de tratamiento en pacientes de 1 a 25 años de edad. No disponible en la Argentina.

7. LLA con compromiso extramedular

A. Compromiso del SNC

El compromiso del SNC puede encontrarse al diagnóstico en el 5% de los adultos. Las recaídas aisladas van desde 0% a 11%, mientras que asociado a compromiso sistémico se encuentra en un 1-4% adicional de los pacientes. La mayoría de los pacientes con recidiva aislada en SNC recaerá en la MO también sin el debido tratamiento.

El compromiso del SNC se correlaciona con la presencia de determinados factores:

- LDH elevada.
- Fenotipo B maduro
- Fenotipo T
- Ph (+)
- Hiperleucocitosis

I. Diagnóstico: la evaluación diagnóstica se basa en el uso de estudios de imágenes y evaluación del LCR (por citología y CFM).

Se define compromiso de SNC como evidencia inequívoca de blastos en el LCR y/o alteración de pares craneales

Los síntomas son variados, y es esencial su correcta interpretación. La evaluación clínica es fundamental para evaluar infiltración parenquimatosa o de pares craneales y debe guiar la elección de los métodos diagnósticos. La RMN con gadolinio tiene una sensibilidad superior que la TAC y, en consecuencia, es el estudio de elección. Debe realizarse sólo ante la presencia de manifestaciones neurológicas. A pesar de su superioridad, se estima que la tasa de falsos negativos puede ser del 60-65% y la de falsos positivos alrededor del 10%. El examen del LCR es el estudio más útil en la actualidad. Los hallazgos incluyen aumento de la presión de apertura (>20 cmH₂O), hiperproteínorraquia (>50 mg/dl) e hipoglucorraquia (<60 mg/dl) y el aumento de recuento de leucocitos (>5/mm³).

El examen morfológico se realiza por cytopsin, teñido con May-Grünwald-Giemsa. La citología tiene una especificidad >95%, pero una sensibilidad relativamente baja (<50%) y por lo tanto puede ser a menudo falsamente negativo.

La CFM Es capaz de diferenciar blastos de células normales/reactivas en una muestra con escasa celularidad y así confirmar el eventual compromiso de SNC. Si bien la CFM se considera más sensible que el cytopsin para la detección de blastos en LCR, con una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%, no existen estudios comparativos que evidencien una ventaja clínica. **Se necesita información adicional para determinar la importancia clínica de la CFM positiva en ausencia de blastos morfológicamente evidentes.** La punción lumbar (PL) debería realizarse por expertos, especialmente la inicial. Es recomendable que, ante la sospecha de PL traumática, no se administre medicación y se repita el procedimiento.

Las muestras se deben colocar en un tubo con un inhibidor de proteasas (Transfix – Citomark) inmediatamente luego de la punción. Hay que considerar que la sensibilidad depende directamente del volumen disponible para el análisis.

Por lo antes dicho, la PL debe ser realizada al diagnóstico. La hiperleucocitosis >100.000/mm³, en pacientes con adecuada hemostasia, en ausencia de infección severa, no es una contraindicación para su realización.

II. Profilaxis: en ausencia de una adecuada profilaxis, la recurrencia en SNC se observa en aproximadamente el 30% de los pacientes adultos. La profilaxis estándar se basa en el uso combinado de QT sistémica e IT con o sin RT.

La quimioterapia IT es el método preferido para la profilaxis del SNC. Las drogas utilizadas son MTX y AraC. La combinación de MTX con AraC puede tener efectos aditivos o sinérgicos, asociados a corticosteroides (triple intratecal) para atenuar la aracnoiditis. El número de inyecciones de IT es variable de acuerdo al protocolo utilizado.

La administración sistémica de MTX y AraC en dosis altas, generalmente incluidas en los protocolos de tratamiento, permite concentraciones eficaces en SNC. No hay acuerdo sobre la dosis óptima y el número de ciclos necesarios.

La radioterapia craneal y/o cráneo-espinal puede ser una forma eficaz de terapia dirigida al SNC, aunque a menudo se asocia con efectos adversos tardíos.

III. Tratamiento: a pesar de profilaxis adecuada, alrededor del 10% desarrollará compromiso del SNC. Si bien las opciones terapéuticas disponibles son las mismas que las utilizadas para la profilaxis, se adoptan estrategias como QT IT más frecuentes (dos a tres veces por semana hasta su negativización o de acuerdo al protocolo) y la intensificación de la QT sistémica. Algunos protocolos contemplan la RT como parte del tratamiento.

En caso de recaída aislada en SNC debe administrarse tratamiento sistémico.

B. Compromiso testicular

Se define al compromiso testicular como la evidencia de enfermedad, uni o bilateral, confirmada por biopsia del tejido.

I. Generalidades: a diferencia de la población pediátrica, los reportes sobre compromiso testicular en adultos son infrecuentes.

Este compromiso puede presentarse en forma aislada, como recaída testicular aislada (RTA), o concomitante con el diagnóstico de leucemia aguda. La RTA tiene mejor pronóstico que la recaída aislada medular o combinada.

Se habla de recaída temprana cuando ocurre antes de los 18 meses de lograda la remisión, intermedia entre 18-36 meses y tardía cuando es más allá de los 36 meses.

La incidencia de RTA durante la década de 1980 era de 5-7%; durante los años 90' cayó al 3-4% y con los esquemas intensivos de poliQT es apenas del 2% en la actualidad. A diferencia de la recaída aislada del SNC, la RTA tiende a ocurrir más tardíamente; la mayoría lo hace luego de los 3 años de la RC1. Son factores de riesgo para RTA:

- Hiperleucocitosis con visceromegalias
- Enfermedad voluminosa
- LLA-T

II. Clínica: los síntomas consisten en dolor y tumefacción testicular de evolución aguda; si bien el agrandamiento testicular suele ser unilateral, la biopsia frecuentemente confirma el compromiso bilateral.

III. Diagnóstico: es realizado por biopsia del tejido. No es indicación estricta de realizarla en pacientes con leucemia aguda de reciente diagnóstico y signo-sintomatología compatible, pero sí al final del tratamiento de inducción para confirmar la persistencia de enfermedad si no hubo resolución del cuadro.

En casos de RTA, confirmar el compromiso es fundamental, ya sea por biopsia del tejido u orquiectomía.

Se debe realizar ecografía o TAC para descartar otras patologías testiculares (orquitis, torsión, hidrocele, varicocele, etc.).

IV. Tratamiento: la RT testicular en forma profiláctica no tiene indicación ya que los regímenes actuales de poliquimioterapia han reducido las cifras de recaída drásticamente.

Las intervenciones terapéuticas derivan, en su mayoría, de los trabajos publicados en pediatría.

- Aquellos pacientes con compromiso testicular al diagnóstico reciben, además del esquema de inducción utilizado, altas dosis de metotrexate (1-5 g/m²). Si resuelve la enfermedad testicular al final de la inducción, estos pacientes no reciben RT. Los que tienen persistencia de enfermedad reciben 24 Gy de RT bilateral durante el mantenimiento.
- El estándar de tratamiento para la RTA consiste en QT sistémica intensiva + RT testicular bilateral + profilaxis IT de SNC. En la población pediátrica, algunos autores recomiendan la orquiectomía en caso de compromiso testicular unilateral y, en caso de compromiso bilateral, tanto la orquiectomía como la RT serían modalidades terapéuticas apropiadas.
- Los pacientes con recaídas tempranas son los que están en riesgo de fallo de tratamiento; en éstos se debe considerar la consolidación con un AloTCPH.

La QT sistémica que incluya altas dosis de MTX permite, actualmente, lograr remisiones duraderas, ya que atraviesa la barrera hematotesticular, sin los efectos adversos de la radiación. El uso de ésta última modalidad podría ser eliminada completamente en el futuro

V. Seguimiento: examen testicular cada 3 meses durante los 2 primeros años y cada 6 meses durante el tercer año. Estudio con ecografía y/o TAC debe realizarse al final del tratamiento.

ANEXO LLA tratamiento

1º línea

- Protocolos tipo BFM o GATLA.
- Protocolo HyperCVAD/AD (altas dosis) ARAC MTX

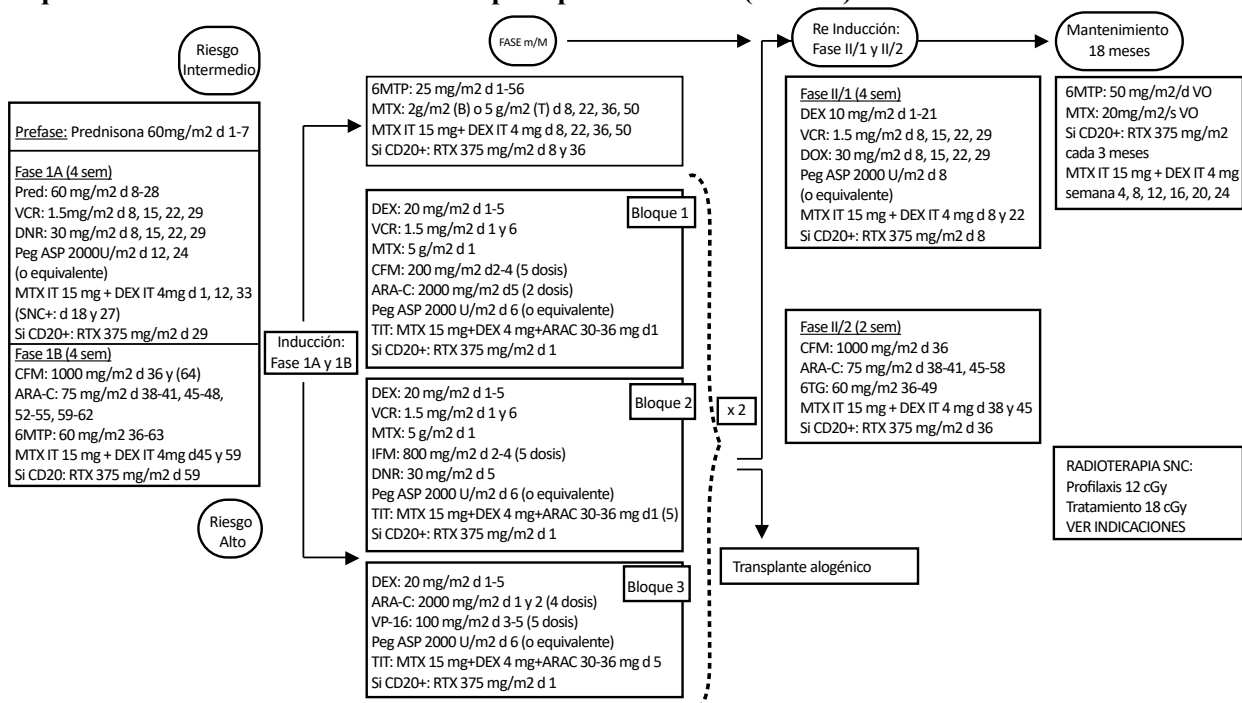
Recaídos/refractarios

- Protocolo FLAG-Ida o similares.

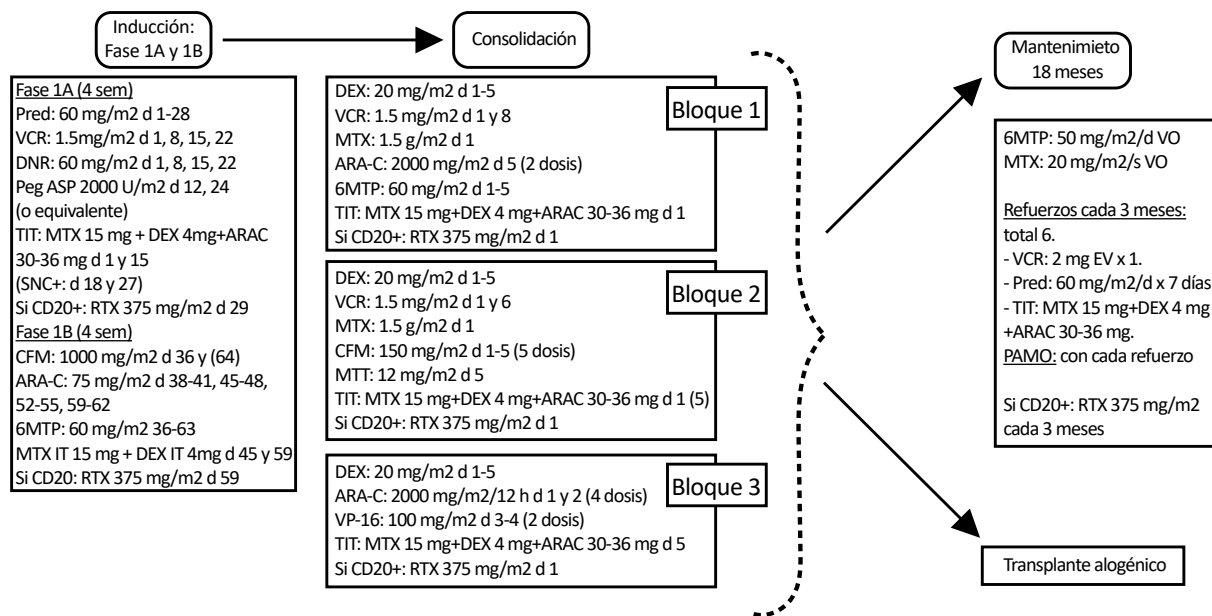
1º línea

- Protocolos tipo BFM

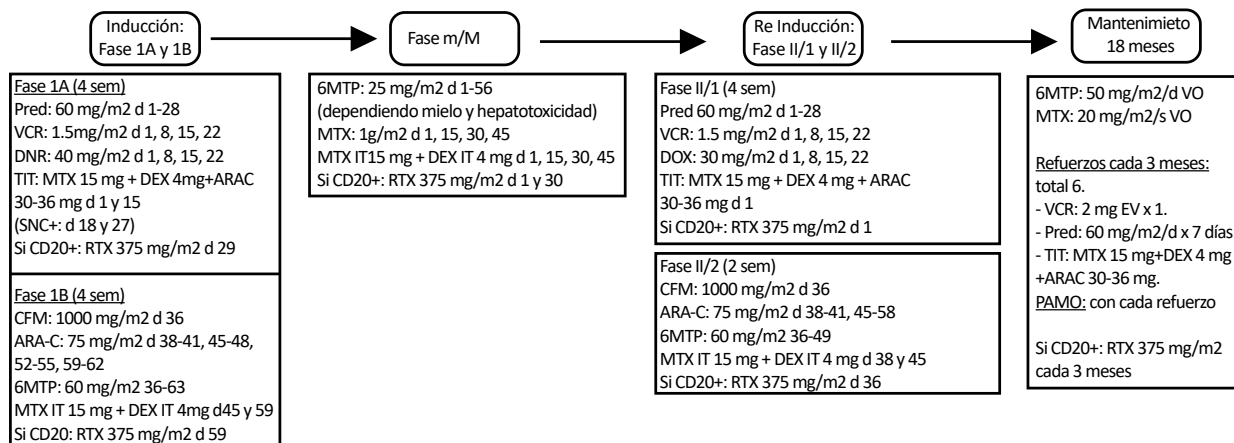
Esquema de tratamiento GATLA 2019 para pacientes AYA (18-40 a).



Esquema de tratamiento GATLA 2019 para pacientes adultos (41-60 a).



Esquema de tratamiento GATLA 2019 para pacientes mayores a 60 años.



• Protocolo HyperCVAD/AD (altas dosis) ARAC MTX

Alterna 4 ciclos A (impares) y 4 ciclos B (pares)

HyperCVAD Fase A (ciclos 1, 3, 5 y 7)	Dosis	Días
Ciclofosfamida IV (en 3 hs) c/12 hs	300 mg/m ²	1 al 3 (6 dosis)
Doxorrubicina IV	50 mg/m ²	4
Vincristina IV	1.4 mg/m ²	4 y 11
Dexametasona IV o VO	40 mg	1 a 4 y 11 a 14
Mesna IC: inicia 1 h previo a CFM y finaliza no antes de las 6 hs de la última CFM* o	300 mg/m ²	1 a 3
Mesna IC: inicia 1 h previo a CFM y finaliza no antes de las 12 hs de la última CFM** o	600 mg/m ²	1 a 3
Mesna IC x 24hs,	600 mg/m ²	1 a 3

Peg-asparaginasa IV	2000 UI/m ² (Max 3750)	1±3
MTX - AraC intratecal mg	12 - 100	2±3 - 7±3
Filgrastim SCT o IV 5 mcg/kg día +5 hasta PMN>3000 (actualmente pegfilgrastim)		

HyperCVAD/ADARACMTX FASE B (ciclos 2,4,6 y8)	Dosis	Días
Metotrexate 20% en 2 hs-80% IContinua (24hs)	1000 mg/m ²	1
Leucovorina VO c/6hs 8 dosis Leucovorina IV c/6hs si nivel: MTX>20µmol/L hora 0, MTX>1 µmol/L hora 24, MTX>0.1µmol/L hora 48 de finalizado MTX, y hasta < 0.1 µmol/L	15 mg 50 mg	Inicia a las 24 hs de finalizado el MTX.
Citarabina IV (en 2 hs) c/12hs	3000 mg/m ²	2 y 4 (4 dosis)
Metilprednisolona IV c/12hs	40 mg	1 a 3

Filgrastim SCT o IV 5 mcg/kg día +4 hasta PMN>3000-Gotas oftálmicas con dexametasona.

HyperCVAD *MANTENIMIENTO	24 meses (Ph -)
6-Mercaptopurina	50 mg c/8hs VO
MTX	20 mg/m ² VO x semana
Vincristina	2 mg IV x mes
Prednisona	200 mg/día x 5 días x mes (con vincristina)

Recaídos/refractarios

• Protocolo FLAG-Ida o similares.

FLAG-IDA	
Fludarabina 30 mg/m ² /día, infusión de 30 minutos	Días 1, 2, 3 y 4
ARA-C 2000 mg/m ² /día, infusión de 4 horas	Días 1, 2, 3 y 4 luego de completar la fludarabina
Filgrastim 300 mcg/día Desde día 0 (24 horas antes de iniciar la QT) hasta recuperación de polimorfonucleares.	
Idarrubicina 12 mg/m ² /día(pos-ARA-C)	Días 2, 3 y 4

FLANG	
Fludarabina 30 mg/m ² /día, infusión de 30 minutos	Días 1, 2, 3 y 4
ARA-C 2000 mg/m ² /día, infusión de 4 horas	Días 1, 2, 3 y 4 luego de completar la fludarabina
Filgrastim 300 mcg/día Desde día 0 (24 horas antes de iniciar la QT) hasta recuperación de polimorfonucleares.	
Mitoxantrone 10 mg/m ² /día (pos-ARA-C)	Días 2, 3 y 4

Bibliografía

- Aber D, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016; 127: 2391-2405.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia Version 1.2019 NCCN.org.

- Hoelzer D, Bassan R, Dombret H et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;00: 1–14.
- Roberts KG1, Li Y, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 371(11):1005-15.
- De Angelo DJ, Stevenson KE, Dahlber 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.
- 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.
- Rytting M, Jabbour EJ, Jorgensen JL et al. Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin-Frankfurt–Munster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen. *Am J Hematol*. 2016; 91:819–823.
- Stock W, Luger S, Advani A et al. A Pediatric Regimen for Older Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of CALGB 10403. *Blood*. 2019; 133:1548-1559.
- Boissel N and Baruchel A. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescent and Young Adults: Treat as Adults or as Children? *Blood*. 2018 132:351-361.
- Maury S, Chevret S, Thomas X et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016; 375:1044-1053.
- Schwartz P, Hunault-Berger M, Chevallier PL et al. French results with the EWALL chemotherapy backbone in older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. A GRAALL report. *Haematologica*. 2013; 98:463.Abstr 1124.
- Sancho JM, Ribera JM, Xicoy B et al. PETHEMA, Group. Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol*. 2007; 78:102-110.
- 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’Adu. *Blood* 2007;109:3676-3678.
- Sasaki K, Jabbour E, Ravandi F et al. Hyper-CVAD + ponatinib vs. hyper-CVAD + dasatinib as frontline therapy for Ph-positive ALL: a propensity score analysis. *Cancer*. 2016; 122(23): 3650–3656.
- Ravandi F. How I treat Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2019;133(2):130-136.
- Frey N V, Luger SM. How I treat adults with relapsed or refractory Philadelphia chromosome – negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015; 126:589-597.
- Benjamin JE, Stein AS. The role of blinatumomab in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2016; 7:142-156.
- Kantargianh; Stein A, Gokbuget N et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukaemia. *NEJM*. 2017; 376(9):836-847.
- Gokbuget N, Drombret H, Bonifacio M et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Blood*. 2018; 131(14):1522-1531.
- Kantargian H De Angelo DJ, Stelles M, el al. Inotuzumab ozogamicin vs standard of care in patientes with relapsed/refractory ALL: long term results of phase 3 INO VATE trial. *J Clin Oncol*. 2018 36(suppl)abstract 7013.
- Park J, Rivière I, Gonen M et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378:449-59.
- Pathak P, Hees R, et al. Liposomal vincristine for Relapsed or Refractory Ph negative acute Lymphoblastic leukemia: A review of the literature. *Ther Adv Hematolo*. 2014; 5 (1):18-24
- Del Principe MI, Maurillo L, Buccisano F, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia: Diagnostic tools, prophylaxis, and therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6:e2014075.
- Brügermann M, Kotrova M. et al. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. *Blood Adv*. 2017; 1(25):2456-2466.
- 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;128:504-507.

Linfoma linfoblástico



I. Definición

Es una neoplasia de células linfoides inmaduras, pudiendo ser de estirpe B o T. El linfoma linfoblástico B (LLB-B) se origina en médula ósea, mientras que el T (LLB-T) tiene su origen en el timo. Es el segundo linfoma no Hodgkin más frecuente en niños y adolescentes (25 al 30%). Actualmente la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global en niños y adolescentes es mayor al 80%.

Ambos están clasificados igual que las LLA en la OMS 2016. Estas entidades guardan características similares, pero no son idénticas.

El LLB se asocia a presencia de masa mediastinal frecuentemente, y por definición debe tener menos del 25% de infiltración de blastos de médula ósea.

II. Incidencia

- 10-20% LLB- B predominante niños
- 85 a 90% LLB- T predominante en adolescentes y adultos jóvenes con predominio masculino
- El fenotipo mixto mielóide y linfóide es muy raro.

III. Clínica

	LLB-B	LLB-T
Edad	Niños (75% < 6 años)	Adolescentes
Sexo	Varones	Varones
Masa mediastinal	Poco frecuente	Frecuente (voluminoso, sme. de vena cava, etc.)
Compromiso extranodal	Frecuente (piel (26%), hueso (lesiones osteolíticas 26%), tejidos blandos, SNC (6%), testículo, etc.)	Poco frecuente (investigar compromiso de SNC)
Compromiso MO	Poco frecuente (13%)	Frecuente (15 al 20%)

IV. Diagnóstico

- Historia clínica (examen físico completo, valorar anillo de Waldeyer, esplenomegalia y hepatomegalia).
- Estado funcional.
- Síntomas B.
- Biopsia ganglionar o de tumor extraganglionar (con citometría de flujo, citogenético, molecular).
- PAMO/BMO (citomorfología, citometría de flujo, citogenético, estudios moleculares).
- PL (con citometría de flujo).
- Hemograma, función renal, hepática, LDH, ácido úrico, fosfatos, etc.
- Test de embarazo en mujeres en edad fértil.
- Serologías Virales (VIH, hepatitis B, hepatitis C).
- Ecocardiograma (indicación de antraciclina).
- Estudios de Imágenes: TC, PET TC, RMN (es útil cuando se sospecha compromiso en estructuras cerebrales, esqueleto o corazón).

Panel recomendado de inmunohistoquímica:

CD45, CD19, CD20, CD79a, CD3, CD2, CD5, CD7, TdT, CD1a, CD10, ciclina D1.

Panel recomendado de citometría de flujo:

CD45, CD3, CD5, CD4, CD7, CD8, CD19, CD20, CD10, TdT, CD13, CD33, CD1a, CD3 intracitoplasmático, CD22, MPO

Estudio citogenético/FISH:

MYC, t (9,22), t (8,14), BCR-ABL

Biología molecular rearreglos de receptor antigénico

El LBL-T expresa: CD3 (linaje T específico), CD1a, CD2, CD4, CD5, CD7 y CD8. El CD99, CD34 y CD1a, son marcadores que indican madurez.

El LBL-B expresa CD19 (linaje específico), CD79a (citoplasmático), CD22, CD20 (variable) y CD10. CD3 generalmente es negativo. La presencia de CD13 y CD33, no excluyen el diagnóstico.

V. Factores de riesgo en adultos: no existe un índice pronóstico establecido, sugiriéndose los siguientes:

Buen pronóstico

- Sexo femenino
- Menor 40 años
- IPI bajo
- Fenotipo B
- Ausencia de compromiso en MO y SNC
- Respuesta: ¿PET? ERM? Rol y momento aún no definido
- Mutación: *NOTCH/FBXW7*

Mal pronóstico: mutación: *RAS/PTEN*, pérdida de rasgo heterocigota en la región *6q14-*, ausencia de delección bialélica del gen *gamma del receptor T*

VI. Estadificación:

- Adultos: Ann Arbor
- Niños: St. Jude's Hospital

VII. Tratamiento

- Regímenes para LLA
 1. HyperCVAD más consolidación con RT mediastinal (o sitio comprometido) luego de 8 ciclos. Tasa de RC 91%, SLP a 3 años 66%, SG 70%. Se puede considerar en adultos aptos físicamente.
 2. Protocolos tipo pediátrico: GATLA/BFM. Se puede considerar en AYA.
- Profilaxis de SNC: de acuerdo con protocolo de tratamiento (quimioterapia intratecal versus altas dosis de metotrexato)
- Tratamiento de la masa mediastinal: radioterapia: su rol y momento de uso aún no está definido.

Reevaluación:

- Criterios de Cheson
- ERM en células circulantes

Con los protocolos intensivos disponibles lograr la RC con PETTC negativo se asocia a altas tasas de sobrevida aún sin radioterapia adicional evitando sus efectos adversos.

Supervivencia libre de enfermedad: niños 73-90%, adultos 62-66%.

IX. Trasplante autólogo de médula Ósea

- Uso controvertido
- Contemplado en el contexto de estudio clínico

X. Trasplante alogénico de médula Ósea

- Puede considerarse en pacientes de alto riesgo y/o respuesta subóptima al tratamiento de inducción/consolidación.

XI. Pacientes recaídos/refractarios (10-30%):

- El tratamiento no está definido.
- Nuevas Drogas: Nelarabina

Clofarabina

Anticuerpos específicos anti CD3 y anti CD52

Bortezomib

Ruxolitinib (en caso de la presencia de mutaciones que impliquen la vía JAK/STAT)

Daratumumab (en aquéllos con expresión aumentada de CD38) ha demostrado tener actividad.

Para los LBL-B, el uso de inmunoterapia (CAR-T cells o blinatumomab) al igual que anticuerpos dirigidos como el inotuzumab podrían ser una opción.

Todas estas estrategias deberían usarse en el contexto de estudios clínicos.
--

Bibliografía

- Rohan Kehar, Vishal Kukreti, Michael Crump et al. Treatment Outcomes in the Management of Lymphoblastic Lymphoma (LBL) in Adults: An Institutional Review. *Blood*. 2017; 130:4156.
- Birgit Burkhardt and Michelle L. Hermiston et al. Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities. *Br J Haematol*. 2019 feb 27. doi: 10.1111/bjh.15793.
- Sergio Cortelazzo, Andrés Ferrerib, Dieter Hoelzerc et al. Lymphoblastic lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017; 113:304-317.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia Version 1.2019 NCCN.org.

Leucemia mieloide aguda



Índice

Tratamiento	413
LMA recaída/refractaria	419
Nuevas drogas en LMA	420
LMA y compromiso de SNC	420
Bibliografía	421

I. Introducción

Las leucemias mieloides agudas (LMA) representan una colección de neoplasias mieloides con marcada diversidad y heterogeneidad genética, etiología diversa y potencial evolución clonal entre los pacientes. 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.

Tabla 1. Clasificación OMS: Revisión 2016 de leucemias agudas

LMA y neoplasias relacionadas
LMA con alteraciones genéticas recurrentes <ul style="list-style-type: none"> • LMA con t (8;21) (q22; q22.1); RUNX1-RUNX1T1 • LMA con inv (16) (p13.1q22) o t (16;16) (p13.1; q22); CBFβ-MYH11 • LPA con PML-RARA (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-MKLI • Entidad provisional: LMA con BCR-ABL1 • LMA con NPM1 mutado • LMA con CEBPA 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 <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> • Mielopoyesis anormal transitoria (desorden mieloide transitorio) (TAM) • Leucemia mieloide asociada con síndrome de Down
Leucemias agudas de linaje ambiguo <ul style="list-style-type: none"> • 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

II. Evaluación clínica y diagnóstica

• **Cuadro clínico:** los signos y síntomas en LMA de novo no exceden los 2-3 meses de evolución. Las organomegalias son más evidentes en subtipos con componente monoblástico y en hiperleucocitarios, en los cuales es frecuente la hipertrofia gingival, infiltración de piel (leucemia cutis) y leucostasis.

La incidencia al diagnóstico de compromiso del SNC es muy baja y los pacientes pueden ser totalmente asintomáticos.

• **Laboratorio:** hemograma y frotis de SP– coagulograma – química general

Los casos de LMA que presentan recuentos leucocitarios superiores a 100.000/mm³ son considerados hiperleucocitarios. El riesgo de presentar leucostasis es considerado a partir de 50.000/mm³, así como de síndrome de lisis tumoral (espontáneo o 2° al tratamiento) y compromiso del SNC.

• Estudio de médula ósea

La **PAMO** es el procedimiento de rutina para la evaluación citomorfológica, citoquímica, para definir el inmunofenotipo y el perfil citogenético/molecular.

En hiperleucocitarios, estas determinaciones pueden realizarse en sangre periférica.

La **BMO** queda reservada para los casos de aspirado seco (dry tap) y pacientes con antecedentes de citopenias de larga evolución (mielodisplasia – hipoplasia – fibrosis medular).

La citoquímica incluye: mieloperoxidasa (MPO), esterasa específica granulocítica (cloroacetoesferasa - CIAE) y esterasas no específicas para el linaje monocítico (alfa-naftilacetoesferasa o ANAE y la alfa-naftilbutiratoesterasa o ANBE)- fluoruro Na⁺ sensibles. La MPO es el marcador más específico de linaje mielóide y el criterio de positividad es $\geq 3\%$ en blastos.

El porcentaje de infiltración de MO requerido para el diagnóstico es $\geq 20\%$. Pero la presencia de t(8;21) – t(15;17) – Inv(16) o t(16;16) y eritroleucemias definen *per se* el diagnóstico.

• Métodos complementarios al diagnóstico

- a. Ecografía abdominal
- b. Rx/TC de tórax y senos paranasales
- c. Ecocardiograma
- d. TC/RMN de cerebro y PL: en caso de signos o síntomas neurológicos
- e. Evaluación odontológica-oftalmológica y ps
- f. Evaluación ginecológica
- g. Test de embarazo y consulta ginecológica sobre fertilidad (mujeres edad fértil) y criopreservación de esperma (hombres) de acuerdo con posibilidad y preferencia.

Estudio de histocompatibilidad al momento del diagnóstico independientemente del riesgo pronóstico (excepto pacientes añosos no candidatos a trasplante).

III. Técnicas de estudio

a. Inmunofenotipo:

El inmunofenotipo por CFM es fundamental para determinar las líneas involucradas en el clon leucémico e identificar patrones de expresión antigénica anómalos (aberrantes) que luego serán útiles para cuantificar la ERM. (Tabla 2 y 3)

Tabla 2. 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 3. 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) (q24; q21)	PML-RAR α
MPO+, CD13+, CD33+, CD2+, HLA-DR+	Inv (16) (p13.1q22) t (16;16) (p13.1;q22)	CBFB-MYH11

La determinación del recuento de blastos por citometría de flujo no sustituye al medulograma

b. Estudio citogenético-molecular

El estudio citogenético convencional (bandeo G) es mandatorio en la evaluación diagnóstica de las LMA, permitiendo su clasificación y definiendo subgrupos de riesgo ya que tiene un peso de valor pronóstico independiente, considerando el análisis de un mínimo de 20 metafases.

Aproximadamente el 55% de los pacientes presentan alteraciones citogenéticas, y hasta 80-85% en los niños.

El estudio molecular por FISH o RT-PCR es una herramienta útil para evidenciar alteraciones crípticas y cuando el estudio citogenético no es concluyente. (**Tabla 4**)

En la **tabla 5** se detallan los estudios citogenéticos y moleculares a realizar al diagnóstico en LMA.

El estudio de paneles de múltiples genes evaluados por secuenciación de segunda generación (NGS) resulta útil para obtener una información más amplia acerca de la biología de la enfermedad, y así definir la evolución y el pronóstico.

De no contar con la tecnología de NGS en la institución, se recomienda consultar a los laboratorios especializados para preservar muestra del diagnóstico previo a la indicación del tratamiento.

Tabla 4. Estudios moleculares

Alteración	RT-PCR	PCR (ARN/ADN)	FISH	Utilidad
t (8;21)	<i>RUNX1-RUNX1T1</i>		<i>RUNX1-RUNX1T1</i>	Clasificación/ERM
Inv (16) o t (16;16)	<i>CBFB-MYH11</i>		<i>CBFB-MYH11</i>	Clasificación/ERM
t (9;11)	<i>MLL3-KMT2A</i>		<i>Rearreglos KMT2A</i>	Clasificación/ERM
t (9;22)	<i>BCR-ABL1</i>		<i>BCR-ABL1</i>	Clasificación/ERM
t (6;9)			<i>DEK-NUP214</i>	Clasificación
		<i>NPM1</i>		Clasificación/ERM
		<i>CEBPA</i>		Clasificación
		<i>RUNX1</i>		Clasificación/ Pronóstico
		<i>KIT</i>		Pronóstico/ Terapéutica
		<i>FLT3-ITD y FLT3-TKD</i>		Pronóstico/Terapéutica
		<i>ASXL1</i>		Pronóstico
		<i>TP53</i>		Pronóstico
		<i>IDH1/2</i>		Pronóstico/ Terapéutica

Tabla 5. Recomendaciones de estudios citogenéticos-moleculares a realizar al diagnóstico.

Estudio citogenético con bandejo G para cariotipo	
Estudios moleculares	<ul style="list-style-type: none"> • PCR FLT3-ITD y DK con ratio alélico, determina riesgo adverso y tiene blanco terapéutico (importante realizar siempre) • RT-PCR o FISH RUNX1-RUNX1T1 y CBFβ-MYH11, determinan riesgo favorable y permite seguimiento de ERM (RQ-PCR). • PCR NPM1 (más frecuentemente asociado a cariotipo normal) determina riesgo favorable y permite seguimiento de ERM (RQ-PCR). • PCR CEBPA (más frecuentemente asociado a cariotipo normal) determina riesgo favorable. • RT-PCR BCR-ABL1 o FISH (más frecuente en LMA-NOS, CBF y con cambios relacionados a SMD) determina riesgo adverso, tiene blanco terapéutico. • De contar con la posibilidad se recomienda el estudio de la mutación TP53, RUNX1, que determinan mal pronóstico y alto riesgo, y C-KIT (sólo en CBF). No ampliamente disponible en nuestro medio.
Estudio de panel de genes NGS (según disponibilidad). Incluye FLT3-ITD y <i>TKD, NPM1, CEBPA, IDH 1/2, C-KIT, RUNX1, ASXL1</i> y <i>TP53</i> , entre otros	

IV. Factores pronósticos

- **Citogenético/molecular:** el cariotipo y determinadas alteraciones moleculares son los factores pronósticos más importantes para predecir RC, RR y SG, definiendo tres grupos de riesgo pronóstico según la ELN (*European Leukemia Network*) 2017: favorable, intermedio y adverso. (**Tabla 6**).

Tabla 6. Sistema pronóstico ELN (European Leukemia Network)

Grupo	Alteraciones genéticas / moleculares
Favorable	t (8;21) (q22; q22.1); RUNX1-RUNX1T1 Inv (16) (p13.1q22) o t (16; 16) (p13.1; q22); CBFβ-MYH11 NPM1 mutado y FLT3-ITD no mutado/FLT3-ITD (bajo) CEBPA mutación bialélica
Intermedio	NPM1 mutado y FLT3-ITD (alto) NPM1 no mutado y sin FLT3-ITD/FLT3-ITD (bajo) (sin alt. genéticas de riesgo adverso) t(9;11) (p21.3; q23.3); MLLT3-KMT2A Alteraciones citogenéticas no clasificadas como favorables o desfavorables.
Adverso	Inv (3) (q21.3q26.2); t (3;3) (q21.3; q26.2); GATA2-MECOM t (6;9) (p23; q34.1); DEK-NUP214 t(v;11) (v; q23.3); KMT2A (MLL) reordenado t (9;22) (q34.1; q11.2); BCR-ABL1 -5 o del(5q); -7; -17/alt(17p); Cariotipo complejo, cariotipo monosomal NPM1 no mutado y FLT3-ITD (alto) RUNX1 mutado ASXL mutado TP53 mutado

Una categoría citogenética con particular mal pronóstico es el “cariotipo monosómico” (CM) definido por la presencia de al menos dos monosomías autosómicas (no cromosoma sexual) o una monosomía autosómica en combinación con una alteración estructural (excepto alteraciones en el CBF). Su determinación aislada ha demostrado impactar tanto o más adversamente que cuando está asociado a cariotipo complejo. Las hiperdiploidías altas (>65 cromosomas), se asocian a un pobre pronóstico, especialmente los cariotipos hiperdiploides puros (ganancia de cromosomas completos sin alteraciones estructurales ni monosomías asociadas).

En LMA con t (8;21), la mutación del gen *KIT* podría estar asociada con peor pronóstico y se aconseja monitorear la ERM por la técnica de mayor sensibilidad disponible. La ERM negativa anularía el efecto negativo del *KIT* mutado en el pronóstico de la enfermedad. Las LMA CBF muestran alta frecuencia de alteraciones citogenéticas adicionales. En pacientes con t (8,21) la hipodiploidía, hiperdiploidía y del(9q) se asoció a mejor SG, mientras que en la inv (16) la trisomía del cromosoma 8 se asoció a mayor SG mientras que otras anomalías cromosómicas parecerían otorgar un riesgo adverso.

Las mutaciones en *FLT3* incluyen las duplicaciones internas en tándem (*FLT3-IDT*) y las mutaciones en el dominio quinasa D835 o I836 (*FLT3-TKD*) cuyas frecuencias son 30 y 10% respectivamente. En ambos casos con opción terapéutica.

Se recomienda evaluar la relación *FLT3-ITD* por análisis de fragmentos. Los pacientes con relación <0.5 (bajo) tienen un riesgo comparable a *FLT3* no mutado.

Las LMA Ph (+) no superan el 3% de todas las LMA. Ciertos parámetros pueden ser útiles para distinguir entre LMA Ph (+) de novo y LMC en crisis blástica: los antecedentes clínico-hematológicos propios de LMC (basofilia, esplenomegalia), la identificación de la isoforma del *BCR-ABL1* y el porcentaje de meta-fases Ph (+). No obstante, estudios preliminares sugieren que la detección de alteraciones en ciertos genes (*IGH, TCR, IKZF1* y/o *CDKN2A*) podría ayudar a determinarlo.

Dentro de los reordenamientos del gen *KMT2A*, la t (9;11) (p21.3; q23.3) es la de mejor pronóstico, confiando riesgo intermedio.

Mutaciones en *IDH1/2* se han reportado en el 6-9% y 8-12% de las LMA con un aumento de su incidencia en el grupo con cariotipo normal de 8-16% y 19% respectivamente. Con frecuencia se asocian a otras mutaciones (ej.: *NPM1*). Su relevancia en el pronóstico es controvertida y no modifica la conducta terapéutica inicial, aunque podrían tener un blanco terapéutico.

La mutación de TP53 se detectan en 2-18% de LMA, en pacientes con cariotipo complejo y enfermedad R/R. Define pronóstico adverso y tiene escasa respuesta a la QT convencional.

El *RUNX1* mutado confiere pronóstico desfavorable, representa el 10% de las LMA. Se asocia con la edad avanzada, sexo masculino, cambios displásicos y mutaciones genéticas concurrentes.

- **Edad:** la LMA congénita, sumamente infrecuente (<5%), es diagnosticada en el período neonatal. Con frecuente hiperleucocitosis, compromiso cutáneo y afectación del SNC. Frecuentemente asociada a alteraciones en 11q23.

Los pacientes > 60 años tienen peor evolución, aunque la edad no debe ser considerada per se como una contraindicación al tratamiento intensivo.

- **LMA con cambios asociados a SMD y LMA-t:** los pacientes con antecedentes de tratamientos quimioterápicos tienen mayores tasas de R/R y menor SG que aquéllos sin antecedentes (**Tabla 7**).

Tabla 7. LMA-t y asociada a SMD

A. LMA relacionada a tratamiento		
Característica	Inhibidores topoisomerasa II	Agentes alquilantes
Latencia	2-3 años	5-7 años
FAB	M2 M4 M5	SMD M1 M4
Alt citogenéticas	t(9;11) t(8;21) alt. 11q23.3	-7 -5
SMD previo	Infrecuente	Frecuente
Pronóstico	Intermedio	Pobre

B. LMA con cambios asociados a SMD (OMS 2016)	
Criterios	1. Mayor o igual a 20% de blastos en sangre periférica o médula ósea
	2. Cualquiera de los siguientes: a. Historia de síndrome mielodisplásico o mielodisplásico/mieloproliferativo b. Anormalidad citogenética relacionada al SMD c. Displasia multilineaje (displasia en mayor o igual al 50% de las células en al menos dos líneas hematopoyéticas)
	3. Ausencia de los siguientes: a. Terapia citotóxica o radiante previa para enfermedad no relacionada. b. Anormalidades citogenéticas recurrentes descriptas para LMA. c. La presencia de displasia de múltiples linajes por sí sola no clasificará cuando la mutación de NPM1 o la mutación bialélica de CEBPA está presente.
Anormalidades Genéticas	1. Cariotipo complejo (3 o más anormalidades)
	2. Anormalidades no balanceadas • Pérdida de cromosoma 7 o del(7q) • del(5q) o t(5q) • Isocromosoma 17q o t(17p) • Pérdida de cromosoma 13 o del(13q) • del(11q) • del(12p) or t(12p) • idic(X)(q13)
	3. Anormalidades balanceadas • t(11;16)(q23.3;p13.3) • t(3;21)(q26.2;q22.1) • t(1;3)(p36.3;q21.2) • t(2;11)(p21 ;q23 .3) • t(5;12)(q32;p13.2) • t(5;7)(q32;q11.2) • t(5;17)(q32;p13.2) • t(5;10)(q32;q21) • t(3;5)(q25.3;q35.1)

- **ERM:** es un factor pronóstico independiente intratamiento en LMA, tanto al momento de obtener la RC morfológica como en las fases posteriores del tratamiento. (ver sección Monitoreo ERM en LMA)

V. Tratamiento

El esquema de tratamiento de la LMA consiste 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 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 la edad, comorbilidades, PS, síndrome mielodisplásico previo. Sin embargo, son las alteraciones citogenéticas y moleculares los factores pronósticos más significativos para la respuesta, la SLL y SG.

1. Adultos jóvenes (18-65/70años)

a- 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). (Ver “Esquemas de tratamiento en LMA”)

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 (Ver sección “Esquemas de tratamiento”). Los pacientes que realizan consolidación con 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 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.
- El agregado de cladribina al “7+3” (esquema DAC) demostró mayor tasa de RC y SG. El aumento en la SG es más significativo en pacientes ≥50 años con CTG de RA y leucocitosis mayor a 50.000/mm³. 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.

Evaluación de respuesta:

- A los 14 días de la inducción, sugerimos evaluación morfológica de MO para decidir conducta. (**Tabla 8**).

Tabla 8. LMA-Inducción: conducta en MO +14/21

Aplásica/ hipocelular	Aguardar recuperación
Hipocelular con blastos	Reevaluar a los 7 días. (Considerar repetir esquema “7+3”).
Hiper celular con blastos	Reinducción (*)

El uso de filgrastim no está recomendado rutinariamente en la aplasia post inducción. Podría aportar alguna ventaja en infecciones severas y en pacientes añosos para acortar el periodo de neutropenia.

- Al día +28/35 o recuperación, sugerimos evaluación morfológica y por CMF (**Tabla 9**).

La ERM por CMF al final de la inducción se propone como un factor pronóstico relevante. Sin embargo, a la fecha de la confección de esta guía, aún no está establecido como herramienta para la decisión terapéutica. (Ver sección “Monitoreo de ERM en LMA”)

Tabla 9. LMA-Inducción: conducta en MO +28/35

Respuesta completa (RC)	<ul style="list-style-type: none"> • <5% de blastos en medulograma • Reconstitución de la hemopoyesis • Resolución de infiltrados extramedulares 	Consolidación según riesgo
RC con ERM negativa	<ul style="list-style-type: none"> • RC con CMF o PCR negativa (ver sección “Monitoreo de ERM en LMA”) 	
Sin RC	<ul style="list-style-type: none"> • Falla en lograr RC 	Reinducción <ul style="list-style-type: none"> • Ara-C (1.5 a 3 g/m² c/12hs por 3 días) ± antraciclinas • FLAG-IDA/CLAG-M • “7+3” si hubo quimiosensibilidad • Ensayo clínico

Nota: se considera LMA refractaria cuando no se logra RC con 2 ciclos de tratamiento de inducción

PL y profilaxis de compromiso SNC (Ver sección “LMA y compromiso de SNC”)

b- Tratamiento de consolidación

Depende fundamentalmente del grupo de riesgo citogenético/molecular; para ello, recomendamos basarnos en la clasificación de riesgo de la ENL del 2017. Las estrategias de consolidación son quimioterapia o AloTCPH.

- **Riesgo favorable**

La indicación es Ara-C 1-3 g/m² cada 12 hs por 3 días con/sin antraciclinas, por 3 o 4 ciclos dado que la probabilidad de recaída suele ser menor a la mortalidad relacionada al trasplante.

Estudios recientes sugieren que las dosis mayores a 1 g/m² se encuentran por encima de la meseta terapéutica por lo que agregarían más toxicidad sin aumentar el efecto antileucémico. El agregado de antracíclicos podría tener un beneficio en pacientes con grupo de riesgo adverso.

El autoTCPH es una alternativa a las consolidaciones con altas dosis de citarabina; no prolonga la SG.

- **Riesgo intermedio**

- Candidatos a trasplante: la indicación es AloTCPH relacionado o no relacionado. En aquellos pacientes sin FLT3 ni NPM1 mutados la sugerencia es AloTCPH, aunque persiste controversia en este punto.

- No candidatos a trasplante: Ara-C 1 a 3 g/m² cada 12 hs por 3 días con/sin antraciclinas, por 3 o 4 ciclos.

- **Riesgo adverso**

La indicación es el AloTCPH.

**Para más información sobre la estrategia de trasplante remitirse a la sección correspondiente de esta guía.*

2. Adultos mayores (>65/70 años)

Estos pacientes 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 Sorrow (HCT-CI).

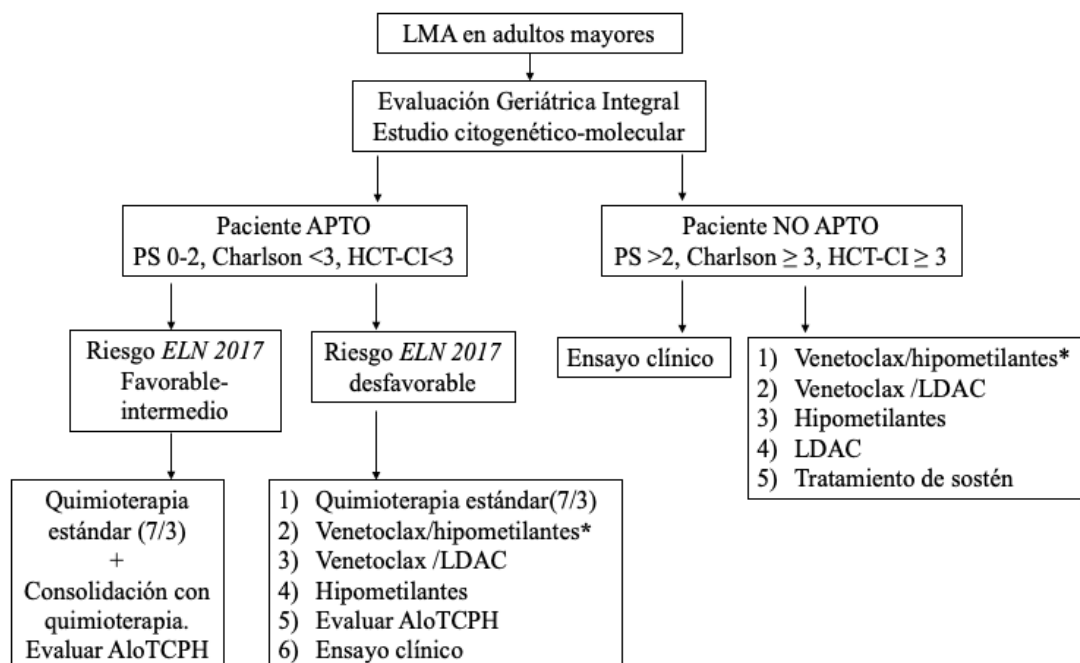
- <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>

- <https://www.mdcalc.com/hematopoietic-cell-transplantation-specific-comorbidity-index-hct-ci>

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 incorporación de estos pacientes en ensayos clínicos.



**En Argentina aprobado para pacientes ≥ 75 años o no aptos a quimioterapia estándar*

a. Inducción

Quimioterapia estándar o intensiva (“7+3”)

- Pacientes aptos y citogenético/molecular de riesgo favorable-intermedio.
- Baja tasa de respuesta completa en riesgo desfavorable. Con mutación en el gen *FLT3*, agregar midostaurina.

Hipometilantes

- Pacientes aptos, con citogenético/molecular desfavorable.
- LMA 2ª a SMD.
- Pacientes no aptos para tratamiento estándar.

Varios estudios de fase 3 han comparado el uso de hipometilantes (decitabina y azacitidina) vs otros esquemas de tratamiento convencionales en pacientes no aptos demostrando mayor SG asociado a buena tolerancia, menos días de internación y menor requerimiento transfusional. (Ver sección “Esquemas de tratamiento en LMA”)

Bajas dosis de Ara-C

- Pacientes no aptos para tratamiento estándar.

El tratamiento con dosis bajas de Ara-C demostró mayor tasa de RC con relación a hidroxiurea (18% vs 1%), con una SG de pocos meses. No se ha demostrado beneficio en pacientes con citogenético adverso. (Ver sección “Esquemas de tratamiento en LMA”)

Venetoclax

- Pacientes de 75 años o mayores.
- Pacientes no aptos para tratamiento estándar.

Dosis diaria en combinación con un agente hipometilante (a dosis habituales) o con bajas dosis de Ara-C, en ciclos cada 28 días, hasta progresión de enfermedad o toxicidad limitante demostró mayor SG comparada a tratamiento con azacitidina y bajas dosis de citarabina sin combinación.

Los pacientes tratados con venetoclax pueden desarrollar síndrome de lisis tumoral por lo que se recomienda indicar profilaxis según el riesgo y monitoreo durante el tratamiento (deben recibir citorreducción previa hasta un recuento menor a $25 \times 10^9/l$ y podrían hospitalizarse para la primera dosis) y realizar la dosis recomendada en forma ascendente (ver Esquemas de tratamiento en LMA)

Tratamiento sostén

- Pacientes no aptos/frágiles: hidroxiaurea 1-2 gr/m²/día, como citorreductor, y soporte transfusional con hemoderivados.

b. Consolidación

Se basa en la respuesta al tratamiento de inducción, el PS actualizado, la toxicidad residual y comorbilidades. Los mayores riesgos son el RR y en segundo lugar la muerte en RC, que aumentan según edad y PS post-RC.

No existe consenso en cuanto a la cantidad de ciclos, el número de drogas o las dosis necesarias para conseguir mejores resultados en este grupo de pacientes.

Pacientes en RC-RCi post-terapia estándar con buen PS, riesgo citogenético/molecular favorable-intermedio pueden ser considerados para recibir dosis mayores de AraC.

Si bien el RIC-AloTCPH es una opción potencialmente curativa, su indicación es limitada debido a la altacomorbilidad. Podría considerarse RIC-AloTCPH como opción terapéutica en pacientes con RC post-inducción, con comorbilidades aceptables y donante disponible.

Pacientes en RC-RCi post-tratamiento hipometilante han logrado un adecuado control de la enfermedad, con supervivencia prolongada. No existe consenso, pero la mayoría de las recomendaciones indican continuar con igual esquema hasta progresión de enfermedad o toxicidad limitante.

VI. Monitoreo ERM en LMA

Los métodos para la cuantificación de ERM se basan en: 1) la discriminación entre las células normales y las células que presentan un inmunofenotipo asociado a leucemia por CFM preferentemente a 8 colores y 2) cuantificación mediante PCR en tiempo real (RQ-PCR).

La evaluación de ERM por CFM con ≥ 8 colores, permite establecer con adecuada sensibilidad la persistencia del clon leucémico. En base a los estudios publicados hasta la fecha, se emplea el valor de corte de 0,1% para distinguir ERM detectable vs no detectable. Sin embargo, varios estudios evaluaron niveles $< 0,01\%$ para definir un grupo de pacientes de muy buen pronóstico. No hay hasta el momento pautas ni estandarizaciones sobre las implicancias clínicas. Actualmente, diferentes grupos terapéuticos la incluyen en sus ensayos clínicos en la evaluación de respuesta inicial, pos-consolidación y durante mantenimiento.

La persistencia de la mutación en NPM1 como así también de los genes de fusión *RUNX1-RUNX1T1* y *CBFB-MYH11* luego del tratamiento es un importante predictor de recaída. Por tal motivo estas alteraciones moleculares deben ser monitoreadas mediante RQ-PCR (sensibilidad 10⁻⁴ a 10⁻⁶). En la **tabla 10** se resumen las recomendaciones del panel de expertos de la ELN respecto a ERM en LMA por biología molecular.

Tabla 10. ERM por biología molecular en LMA. Recomendaciones ELN

Gen	Momento	SP/MO	Objetivo	Comentario	Referencias
NPM-1	Luego de 2 ciclos de quimioterapia	SP	No detectable	CIR* a 3 años 30% vs 82% (si es detectable) SG** a 3 años 75% vs 24% (si es detectable)	Ivey et al
	Luego de 2 ciclos de quimioterapia	MO	No detectable	CIR a 4 años 30% vs 82% (si es detectable) SG a 4 años 75% vs 24% (si es detectable)	Krönke et al
	Final de tratamiento	SP	No detectable	SG a 3 años 80%	Ivey et al
	Final de tratamiento	MO	No detectable	CIR a 4 años 15,7% vs 65,5% (si es detectable) SG a 4 años 80% vs 44% (si es detectable)	Krönke et al
	Seguimiento	MO	<200 copias/10.000 copias ABL	No asociado a recaída	Krönke et al
En aquellos pacientes con ERM (+) post tratamiento se recomiendan controles cercanos (en SP/MO) (cada 4 semanas durante al menos 3 meses) Si la ERM aumenta en términos logarítmicos --> considerar terapia de rescate Si no se confirma aumento o la ERM se vuelve indetectable --> realizar contrls cada 3 meses durante 2 años					

Tabla 10 continuación. ERM por biología molecular en LMA. Recomendaciones ELN

Gen	Momento	SP/MO	Objetivo	Comentario	Referencias
RUNX1/ RUNX1T1	Final de tratamiento	SP	No detectable	CIR a 4 años 23,6% vs 50,9% (si es detectable) SG a 4 años 96% vs 63,3% (si es detectable)	Willekens et al
	Final de tratamiento	MO	No detectable	SLE # a 4 años 81% vs 61% (si es detectable) SG a 4 años 93 vs 67% (si es detectable)	Agrawal et al
	Seguimiento	SP	<100 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 7% vs 100% (si es >=100 copias) SG a 5 años 95% vs 59% (si es >=100 copias)	Yin et al
	Seguimiento	MO	<500 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 7% vs 100% (si es >=500 copias) SG a 5 años 94% vs 57% (si es >=500 copias)	Yin et al
Considerar el nivel inicial de enfermedad, al final de los dos ciclos de quimioterapia y al final del tratamiento para evaluar la cinética de disminución. Una reducción >3log en MO entre el diagnóstico fin de inducción o consolidación se asocia a mejores respuestas Es posible que niveles estables sean detectados por años sin evidencia de recaída					
CBFB- MYH11	Final de tratamiento	SP	<10 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 36% vs 78% (si es >=10 copias)	Yin et al
	Seguimiento	SP	<10 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 7% vs 97% (si es >=10 copias) SG a 5 años 91% vs 57% (si es >=10 copias)	Yin et al
	Seguimiento	MO	<50 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 7% vs 100% (si es >=50 copias) SG a 5 años 94% vs 57% (si es >=50 copias)	Yin et al
Considerar el nivel inicial de enfermedad, al final de dos ciclos de quimioterapia y al final del tratamiento para evaluar la cinética de disminución. Es posible que niveles estables sean detectados por años sin evidencia de enfermedad recaída					

*CIR: incidencia acumulada de recaída **SG: sobrevida global #SLE: sobrevida libre de eventos

VII. LMA recaída/refractaria

- **Refractariedad primaria:** corresponde a pacientes que no alcanzan RC luego de 2 ciclos de QT de inducción, su pronóstico es significativamente peor. Entre 10-40% de los pacientes con LMA son refractarios primarios.
- **Recaída temprana:** recaída dentro de los 6 meses luego de la RC1. La respuesta al tratamiento de rescate y la SG es significativamente peor que la recaída tardía.
- **Recaída tardía:** recaída pasados 6 meses de la RC1.

Se recomienda reevaluación molecular al momento de la recaída.
Esta información es útil para elegir posibles terapias dirigidas.

En LMA R/R es indispensable definir prontamente su elegibilidad para AloTCPH, ya que éste es el único tratamiento con probabilidad de cura. Aun así, la SG no supera el 20 a 35% a los 4 años. La menor carga de enfermedad previa al AloTCPH es el predictor más importante de supervivencia.

Ante la posibilidad de ensayos clínicos ésta es la opción de elección.

La QT de rescate debe incluir drogas que no hayan sido usadas en el primer ciclo de inducción. Esquemas sugeridos: FLAG-IDA, CLAG-IDA, clofarabina + ADara-C o etopósido + citarabina + mitoxantrona. La terapia de rescate en pacientes con una mutación *FLT3-ITD* dicta un enfoque que incorpora un inhibidor de tirosina quinasa (midostaurina) o ensayo clínico.

Si el paciente no es candidato para AloTCPH, se pueden considerar ensayos clínicos o hipometilantes. Otras opciones: cuidados paliativos asociados a bajas dosis de Ara-C, hidroxiurea o 6-mercaptopurina para controlar la hiperleucocitosis.

VIII. Nuevas drogas en LMA

En los últimos años hubo grandes avances en el conocimiento de las vías fisiopatológicas en LMA, lo que permitió el desarrollo de nuevas drogas (inmunoterapia, blancos moleculares de vías de señalización, etc.). A continuación, se enuncian fármacos aprobados por FDA y EMA, y se prevé una pronta aprobación por la ANMAT en la Argentina.

- **Gemtuzumab ozogamicin:** un anticuerpo monoclonal humanizado conjugado con droga, aprobado para LMA CD33+ en inducción y en recaída.
- **Gilteritinib:** inhibidor de FLT3 para LMA R/R.
- **CPX-351:** formulación liposomal de citarabina y daunorrubicina aprobado en pacientes añosos con LMA secundaria a terapia o asociada a cambios relacionados a mielodisplasia; mayor SG, SLE y menor toxicidad que “7+3”.
- **Inhibidores de IDH1/IDH2:** ambos inhibidores (ivosidenib y enasidenib) para LMA R/R con mutación de IDH1 e IDH2, respectivamente.
- **Glasdegib:** es un inhibidor de la vía del Hedgehog y su indicación es la misma que venetoclax, pero asociado solamente a dosis bajas de Ara-C.
- **Anticuerpo biespecífico de células T (BITE) tagraxofusp (SL-401):** es una interleucina-3 humana fusionada a toxina diftérica truncada dirigida a CD123. Este fármaco fue aprobado por la FDA para la neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (BPDCN)
- Las **células CART** se encuentran en estudio con resultados prometedores. En la práctica clínica, el valor de la terapia con células CART para la LMA aún debe determinarse

IX. LMA y compromiso de SNC

La frecuencia del compromiso del SNC es muy baja, se define por la presencia de blastos confirmados por morfología o inmunomarcación (Cytospin o CFM). La CFM tiene una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%. Sin embargo, se necesita información adicional para determinar su importancia clínica en ausencia de blastos morfológicamente evidentes.

Se recomienda la punción lumbar en caso de glóbulos blancos $> 50.000/\text{mm}^3$, FAB M4 o M5, en linaje ambiguo o ante síntomas neurológicos. Previamente realizar TAC o RNM. La PL en pacientes asintomáticos puede ser realizada luego de alcanzada la recuperación hematológica. La realización de quimioterapia intratecal es decisión de cada grupo de trabajo.

Ante la sospecha de contaminación con sangre, se considerará que existe compromiso del SNC en los siguientes casos:

1. Recuento celular $> 5/\text{mm}^3$ y predominio de blastos sobre la base de los preparados para citocentrifugado y una relación entre el recuento eritrocitario/leucocitario en el preparado del centrifugado $\leq 100:1$.
2. Engrosamiento meníngeo evidente en las imágenes de la RMN o TAC de cerebro.
3. La parálisis de los pares craneales sirve como indicio de un compromiso inicial del SNC cuando no existe otra causa identificable, y aún en ausencia de células en el LCR, son considerados como tal.

Si el paciente presenta compromiso inicial de SNC se deben realizar IT 2 veces por semana hasta la desaparición de los blastos y luego semanal por 3 a 4 semanas más.

Las altas dosis de Ara-C atraviesan la barrera hematoencefálica y por lo tanto podrían llegar a remplazar la QT IT. La formulación liposomal de Ara-C para uso intratecal no se halla disponible en nuestro país.

En pacientes con lesiones intraparenquimatosas considerar la punción o biopsia de la misma y tratamiento con radioterapia más IT o AD Ara-C con dexametasona.

ANEXO: Esquemas de quimioterapia en LMA

Esquemas de quimioterapia en LMA	
Quimioterapia 7/3	Ara-C 100 mg/m ² /día infusión continua días 1-7 + DNR 60-90 mg/m ² /día ev días 1-3 o IDA 12 mg/m ² /día ev días 1-3 o MTT 12 mg/m ² /día ev días 1-3

Quimioterapia 7/3 + midostaurina	Ara-C 200 mg/m ² /día infusión continua días 1-7 + DNR 60 mg/m ² /día ev días 1-3 + midostaurina 50 mg vo cada 12 hs días 8-21
Altas dosis Ara-c (+/- antraciclinas)	Ara-C 1-3 g/m ² cada 12 hs ev días 1, 3 y 5 (MTT 12 mg/m ² /día ev días 2 y 4, o IDA 12 mg/m ² /día ev días 2 y 4 o DNR 60 mg/m ² /día ev días 2 y 4)
Hipometilantes	Azacitidina 75 mg/m ² /día sc por 7 días, cada 28 días
	Decitabina 20 mg/m ² /día ev por 5 días, cada 28 días
Hipometilantes + venetoclax	Azacitidina 75 mg/m ² /día sc o ev por 7 días, cada 28 días o decitabina 20 mg/m ² /día ev por 5 días, cada 28 días + venetoclax 100 mg vo día 1 , 200 mg vo día 2 , 400 mg vo día 3 en adelante
Bajas dosis Ara-C	Ara-C 20 mg cada 12 hs sc por 10 días o 20 mg/m ² /día sc por 14 días
Baja dosis de Ara-C + venetoclax	Ara-C 20 mg/m ² /día sc por 10 días cada 28 días + venetoclax 100 mg vo día 1 , 200 mg vo día 2 , 400 mg vo día 3 , 600 mg /día vo días 4 en adelante
FLAG-IDA	Fludarabina 30 mg/m ² /día ev días 1-4 + Ara-C 2000 mg/m ² /día ev días 1-4 + filgrastim 300 mcg/día desde día 0 + IDA 12 mg/m ² /día ev días 2-4

Bibliografía

- Döhner H, Estey EH, Grimwade D et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017, Jan 26;129(4):424-447.
- Aber D, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127: 2391-2405.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia Version 2.2021 NCCN.org.
- Dombret H, Gardin C. Advances in Acute Myeloid Leukemia. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;127(1):53-61.
- Estey E. Acute myeloid leukemia: 2021 Update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020 nov; 95(11):1368-1398.
- Dombret H, Seymour JF, 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.Jul 16;126(3):291-9.
- Sasine JP, Schiller GJ. Emerging strategies for high-risk and relapsed/refractory acute myeloid leukemia: novel agents and approaches currently in clinical trials. *Blood Rev*. 2015; 29:1-9.
- Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2441-2448.
- Susan DeWolf, Martin S. Tallman. How I treat relapsed or refractory AML. *Blood*. 2020; 136 (9): 1023–1032.
- Grimwade D et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010 ;116(3):354-65.
- Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL et al. Midostaurina plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med*. 2017; 377:454-464.
- Se young Han, Krzysztof Mrózek, Jenna Voutsinas et al. Secondary cytogenetic abnormalities in core-binding factor AML harboring inv(16) vs t(8;21). *Blood Adv* 2021; 5 (10): 2481–2489.
- Gerrit J, Schuurhuis, Gert J Ossenkoppele et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consen-

sus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2018;131:1275-1292.

- Rucker FG, Agrawal M, Corbacioglu A et al. Measurable residual disease monitoring in acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22.1): results from the AML Study Group. *Blood*. 2019;134(19):1608-1618.
- Yin JA, O'Brien MA, Hills RK et al. Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial. *Blood*. 2012;120(14):2826-2835.

Leucemia promielocítica aguda



Índice

Diagnóstico	425
Factores pronósticos. Grupos de riesgo	427
Tratamiento	427

Leucemia promielocítica aguda (LPA)

I. Introducción

Es un subtipo de LMA que se caracteriza por la presencia de la oncoproteína PML-RARa, 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, en la cual los tratamientos dirigidos suelen alcanzar la curación, incluso sin exposición a quimioterapia citotóxica.

Dentro de la clasificación FAB corresponde a *M3* y *M3v* (por variante microgranular) y en la de la OMS 2018 integra el subgrupo de “*LMA con anormalidades genéticas recurrentes*” y de bajo riesgo de recaída. Tiene una incidencia casi constante con respecto a la edad, predominando en adultos jóvenes. Clínicamente, representa una **emergencia** con alta mortalidad temprana por hemorragia, CID y fibrinólisis primaria, por lo cual debe ser tratada ante la sospecha diagnóstica con terapia citodiferenciadora y sostén de hemoderivados.

II. Diagnóstico

a. Evaluación clínica inicial

Por su rápida evolución en general no desarrolla visceromegalias ni otros signos de infiltración. Los signos y síntomas son dependientes de la diátesis hemorrágica e implican un alto riesgo de muerte por coagulación intravascular diseminada y/o fibrinólisis primaria. Las complicaciones trombóticas, menos frecuentes, se pueden presentar al diagnóstico o durante la inducción, espontáneamente o asociada a catéteres y punciones.

A diferencia de otros tipos de LMA suele presentarse al debut con leucopenia y cuando los recuentos leucocitarios superan a $10.000/\text{mm}^3$ son considerados “*hyperleucocitarios*”. Dicha característica es habitual en la variante microgranular con recuentos $>50.000/\text{mm}^3$.

b. Laboratorio:

1. Hemostasia: APTT - TP - TT - fibrinógeno - DD - PDF. Pruebas diarias hasta resolución de coagulopatía.
2. Química General: LDH – glucemia - uremia - creatininemia - uricemia – hepatograma
3. Serologías pre-transfusionales - grupo y factor.

En mujeres en edad fértil se debe realizar prueba de embarazo.
El ATRA es teratogénico y está contraindicado en el primer trimestre de embarazo.

c. Estudio de imágenes

1. Rx tórax previa a la terapia citodiferenciadora.
2. Ecocardiograma (fracción eyección ventricular izquierda: FEVI).
3. TAC/RMN cerebro: ante signos-síntomas neurológicos.
4. Evaluación odontológica-oftalmológica y psicológica.

d. Morfología celular

Son promielocitos atípicos cuyo núcleo de forma arriñonada o bilobulado suele estar oculto por gránulos muy prominentes, y frecuentemente con bastones de Auer que pueden disponerse en manojos (células Fag-got). La LPA variante es la forma microgranular con granulación fina en el límite de la visibilidad.

“La morfología es un elemento diagnóstico suficiente para iniciar inmediatamente el tratamiento citodiferenciador”.

Dosis de ATRA $45 \text{ mg}/\text{m}^2$ (dividido en 2 tomas).
Debe reducirse a $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ en pacientes < 20 años.

Tabla 1. Recomendaciones en el diagnóstico de LPA

Ante la sospecha de LPA, la enfermedad debe tratarse como una emergencia médica.
Los pacientes deben ser manejados por un equipo experimentado y multidisciplinario en centros con acceso rápido al diagnóstico genético, hemoderivados y medicamentos específicos, como: ATRA, ATO, y quimioterapia.
El diagnóstico debe confirmarse mediante la detección molecular del gen de fusión PML-RARA (o alguna variante molecular).
No obstante; FISH, RT-PCR, RQ-PCR e inmunomarcación con Ac. anti-PML pueden ser empleados para el diagnóstico rápido de LPA.
Y documentar la isoforma del rearreglo PML-RARalfa; bcr1-2-3 para el posterior monitoreo de la ERM.

e. Inmunofenotipo

Por citometría de flujo multiparamétrica (CFM): HLA-DR (-/+), CD34 (-/+), CD13 (+/++) heterogéneo, CD33 (+++) homogéneo, CD117 (+/-), CD11b (-). A diferencia de los promielocitos normales, CD15 es de baja expresión (-/+).

f. Inmunofluorescencia indirecta

Es útil y rápido para evaluar el patrón de la proteína PML en células leucémicas, mediante el anticuerpo monoclonal PG-M3. Permite un diagnóstico precoz, pero no reemplaza a la PCR en el seguimiento

g. Estudios citogenético y molecular

En más del 98% de los casos las células leucémicas portan la t(15;17) (q24;q21) que causa la fusión de los genes *RARα* (receptor α del ácido retinoico) en el cromosoma 17 y el *PML* (*promyelocytic leukaemia*) en el cromosoma 15. Esta alteración puede ser detectada por estudio del cariotipo, FISH o RT-PCR. Esta última permite identificar a las isoformas bcr1, bcr2 y bcr3, lo cual es útil para documentar la respuesta terapéutica (remisión molecular: RMol.) y el monitoreo de la enfermedad residual medible (EMR).

Existe un bajo porcentaje (alrededor del 10%) de formas crípticas, no detectables con el estudio citogenético convencional, pero que son evidentes con RT-PCR y/o FISH.

Existen variantes citogenéticas diferentes de la clásica que corresponden a otros rearreglos del gen *RAR-alfa* (Tabla 2). Estos casos se pueden detectar con el estudio citogenético o con el FISH para *RARα break*.

Al diagnóstico realizar citogenético, RT-PCR ± FISH

Tabla 2. Sensibilidad al ATRA y ATO de los 16 genes de fusión reportadas a la actualidad excluyendo PML-RARA

Rearreglo RARA	Translocación	Nº de casos reportados	Sensibilidad ATRA	Sensibilidad ATO
<i>ZBTB16-RARA</i>	t(11;17)(q23;q21)	35	Respuesta pobre	Respuesta pobre
<i>NPM-RARA</i>	t(5;17)(q35;q21)	9	Sensible	ND
<i>NuMA-RARA</i>	t(11;17)(q13q21)	1	Sensible	ND
<i>STAT5b-RARA</i>	der(17) t(17;17) (q21;q21)	12	Respuesta pobre	Respuesta pobre
<i>PRKARIA-RARA</i>	t(17;17)(q21;q24) o del(17)(q21;q24)	1	Sensible	Sensible
<i>FIPIL1-RARA</i>	t(4;17)(q12;q21)	2	Sensible 1 caso	ND
<i>BCoR-RARA</i>	t(X;17)(p11;q21)	2	Sensible los 2 casos	Insensible
<i>OBFC2A-RARA</i>	t(2;17)(q32;q21)	1	Sensible in vitro. Sensible 1 de 2 casos	ND

TBLR1-RARA	t(3;17)(q26;q21)	6	Insensible	ND
GTF2I-RARA	t(7;17)(q11;q21)	1	Sensible	Sensible
IRF2BP2-RARA	t(1;17)(q42;q21)	5	Sensible	Sensible
STAT3-RARA	der(17)	2	Respuesta pobre	Respuesta pobre
TGF-RARA	t(3;14;17 (q12;q12;q21)	1	Sensible	ND
NUP98-RARA		1	ND	ND
TNRC		1	Resistente	Resistente
FNDC3B-RARA	t(3;17)(q26;q21)	1	Sensible	Sensible

* Otros rearegllos del RARB RARG y no RAR (todos resistentes a ATRA y sin datos o resistentes a ATO)

Las mutaciones en el gen FLT3 son frecuentes y se asocian con leucocitosis. Sin embargo, su impacto en el pronóstico sigue siendo tema de discusión, más aún en el contexto de los tratamientos citodiferenciadores. NO es recomendable incluir su detección.

III. Factores pronósticos

- **Leucocitos** al diagnóstico: un recuento menor o mayor de 10.000/mm³ divide a los paciente en riesgo estándar (RE) y riesgo alto (RA) con distintas opciones terapéuticas adaptadas al riesgo.
- **Plaquetas al diagnóstico:** mayores o menores a 40.000/mm³, es una variable dentro de la clasificación PETHEMA/GIMEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología/ Gruppo Italiano Malattie E Matologiche dell' Adulto) definiendo categorías de riesgo si los tratamientos combinan ATRA y quimioterapia
- **Edad:** constituye un factor pronóstico relevante ya que los mayores de 60 años tienen peor evolución, debido a factores propios del huésped.
- **Inmunofenotipo:** la expresión de **CD56** demostró ser un factor pronóstico adverso independiente cuando los pacientes son tratados con ATRA + antraciclinas, pero no fue así con el esquema ATRA+ATO.

Grupos de riesgo: Se definen 2 grupos de riesgo de recaída que han condicionado la conducta terapéutica en esquemas que combinan ATRA/ATO y quimioterapia (**Tabla3**).

Tabla 3. Grupos de riesgo de recaída

Leucocitos	RIESGO de recaída
<10.000/mm ³	Estándar (RE)
≥10.000/mm ³	Alto (RA)
El número elevado de leucocitos al diagnóstico se relaciona con mayor posibilidad de muerte en inducción y recaída.	

IV. Tratamiento

El ATRA (ácido transretinoico) es un derivado de la vitamina A con efecto citodiferenciador, que ayuda a revertir la coagulopatía, disminuyendo así la mayor causa de muerte durante la inducción. Por esta razón es fundamental procurar su rápida administración en todos los centros de salud y particularmente en los servicios de guardia/emergencias, dado que debe ser administrado inmediatamente ante la primera sospecha diagnóstica, basándose en la morfología celular y en la coagulopatía de laboratorio y/o clínica.

Enfoque inicial ante la sospecha de LPA.

Ante la sospecha diagnóstica se debe iniciar el tratamiento con **ATRA** sin demora junto al **sostén** hemoterapéutico, que consiste en corregir la plaquetopenia y los factores de coagulación deficientes.

- **Evaluar:** recuento plaquetario, TP, APTT y fibrinógeno: cada 8 a 12 hs. para mantener plaquetas >30.000 – 50.000/mm³ y fibrinógeno >150 mg/dL hasta resolver coagulopatía
- **Utilizar:** Transfusiones de plaquetas, crioprecipitados o concentrados de fibrinógeno y plasma fresco congelado de acuerdo a la respuesta y evolución. No debe utilizarse de rutina ningún anticoagulante y/o antifibrinolítico (heparinas, ácido tranexánico, etc.).

Se sugiere evitar colocación de catéter central, PL, o broncofibroscopía en presencia de coagulopatía.

A. Tratamiento de inducción y consolidación

El objetivo es lograr la remisión hematológica completa (RC).

1. Consideraciones en pacientes de BAJO RIESGO

a. **ATRA+ATO:** recomendación en el tratamiento de primera línea. Aprobado en 2017 por ANMAT.

Tabla 4. Tratamiento ATRA/ATO en RE (o >70 años) según PETHEMA

	Droga	Dosis	Vía	Días
Inducción	ATRA ATO	45 mg/m ² dividido en 2 dosis 0,15 mg/kg	VO EV	Hasta RC (mínimo 28 días o máximo 60 días)
Consolidación 0,15 mg/kg	ATRA	45 mg/m ² dividido en 2 dosis	VO	5 días a la semana. 4 semanas ON y 4 semanas OFF por 4 ciclos.
	ATO	0,15 mg/kg	EV	Diario. 2 semanas ON y 2 semanas OFF por 7 ciclos.

b. **ATRA+QMT** (Protocolo AIDA) debe ser considerado como 2da opción cuando ATO se encuentra contraindicado o sin acceso. Se debe tener en cuenta que con este esquema el recuento plaquetario menor a 40.000/mm³ definen un riesgo adicional (Riesgo intermedio [RI]).

Tabla 5. Tratamiento ATRA/Quimioterapia en RE según PETHEMA

	Droga	Dosis	Vía	Días
Inducción	ATRA Idarrubicina*	45 mg/m ² dividido en 2 dosis 12 mg/m ²	VO EV	Hasta RC o máx 60 días Días 2, 4, 6 y 8
Consolidación	ATRA Idarrubicina Citarabina #	45 mg/m ² dividido en 2 dosis 5 mg/m ² 500 mg/m ²	VO EV EV	Por 15 días Días 1, 2, 3 y 4 Días 1, 2, 3 y 4
	ATRA Mitoxantrona	45 mg/m ² dividido en 2 dosis 10 mg/m ²	VO EV	Por 15 días Días 1, 2 y 3
	ATRA Idarrubicina Citarabina #	45 mg/m ² dividido en 2 dosis 12 mg/m ² 500 mg/m ²	VO EV EV	Por 15 días Día 1 Días 1 y 2

*En caso de no disponer de idarrubicina, usar daunorrubicina sola o esquema "7/3" + ATRA.

Sólo en pacientes con riesgo intermedio

Todos los regímenes de consolidación contienen dosis acumulativas elevadas de cardiotóxicos. Evaluar la función cardíaca antes de iniciar cada ciclo de consolidación

2. Consideraciones en pacientes de RIESGO ALTO.

- La QT debe iniciarse sin demora junto a ATRA para evitar el síndrome de diferenciación celular (SDC).
- La leucoaféresis está contraindicada por el riesgo de precipitar una hemorragia fatal.

- Indicar corticoterapia para la profilaxis del SDC ante leucocitos >5000- 10.000/mm³: Dexametasona 10 mg c/12hs EV hasta el día 15.
- El gemtuzumab ozogamicin (GO) es un agente particularmente efectivo en esta patología. Algunos centros lo han utilizado en combinación con ATRA y/o ATO en inducción. No está disponible en Argentina.
- En pacientes de RA o con sangrados en SNC considerar realizar punción lumbar con quimioterapia, como profilaxis de recaída al final de la inducción.

a. ATRA+QMT (Protocolo AIDA)

Tabla 6. Tratamiento ATRA/Quimioterapia en RA según PETHEMA

	Droga	Dosis	Vía	Días
Inducción	ATRA	45 mg/m ² dividido en 2 dosis	VO	Hasta RC o máx 60 días
	Idarrubicina	12 mg/m ²	EV	Días 1, 3, 5 y 7*
Consolidación	ATRA	45 mg/m ² dividido en 2 dosis	VO	Por 15 días
	Idarrubicina	5 mg/m ²	EV	1, 2, 3 y 4
	Citarabina #	1000 mg/m ²	EV	1, 2, 3 Y 4
	ATRA	45 mg/m ² dividido en 2 dosis	VO	Por 15 días
	Mitoxantrona	10 mg/m ²	EV	1, 2, 3, 4 y 5
	ATRA	45 mg/m ² dividido en 2 dosis	VO	Por 15 días
	Idarrubicina	12 mg/m ²	EV	1
	Citarabina #	500 mg/m ²	EV	1, 2, 3 y 4

* Se suprime el día 7 en pacientes de edad superior o igual a 60 años

Sólo para pacientes menores de 60 años

Todos los regímenes de consolidación contienen dosis acumulativas elevadas de cardiotóxicos. Evaluar la función cardíaca antes de iniciar cada ciclo de consolidación.

En caso de LPAV parecería tener más beneficios con quimioterapia de inducción estándar. Si se identifica posteriormente un rearrreglo RAR□ sensible a ATRA puede agregarse.

b. Complicaciones durante el tratamiento de citodiferenciador (ATRA -ATO).

- Cefalea
- Sequedad de piel (labios y escroto).
- Síndrome de diferenciación celular (SDC).
 - Conlleva riesgo de muerte en inducción.
 - Tos seca, disnea, taquipnea, infiltrados pulmonares
 - radiológicos, derrame pleural y/o pericárdico,
 - síndrome de leak capilar, fiebre, hipotensión, retención hídrica.
 - Alteración de parámetros renales, dolor óseo.

Requiere estrecho monitoreo de oximetría y control de peso diario. Plantea efectuar diagnóstico diferencial con otras situaciones clínicas (sepsis). Suele presentarse entre el día +2 a +22 de ATRA y, si bien se asocia con leucocitosis, puede instalarse durante el período de recuperación de leucocitos y se puede repetir.

Se recomienda administrar hidroxiurea oral (dosis inicial 2 g/día, ajustar según leucocitos, pudiendo llegar hasta 6 gramos al día) a los pacientes con recuentos leucocitarios superiores a 10.000 o que alcancen esta cifra durante las primeras semanas de inducción. En aquellos pacientes que desarrollen leucocitosis importante (> 50.000) acompañada de síndrome de diferenciación con criterios de severidad, se recomienda administrar 1 o 2 dosis de idarubicina, 12 mg/m² para el control de la leucocitosis. Si el cuadro clínico es severo, interrumpir ATO (+/- ATRA) hasta la resolución de signos y síntomas.

- Prolongación de intervalo QT: El ATO puede prolongar el intervalo QT y aumentar la susceptibilidad a arritmias ventriculares. Antes de iniciar este tratamiento se impone evaluación cardiológica, ECG y monitoreo semanal. Evitar otras drogas que prolongan el QT. Medición de electrolitos séricos antes y durante

el tratamiento mantener: Ca: < 9.0 mg/dl, K > 4,0 mEq/l y Mg > 1,8mEq/l.

- Otros efectos adversos menos frecuentes: reacciones cutáneas (síndrome de Sweet), pancreatitis, hipercalcemia, necrosis de médula ósea, pseudo-tumor cerebral (más frecuente en pacientes <20 años).

c. Profilaxis de SNC

Sólo en pacientes de alto riesgo o con sangrado de SNC y debe realizarse al finalizar la inducción.

El ATO atraviesa la barrera hemato-encefálica alcanzando niveles entre un 30-50% de los plasmáticos.

d. Evaluación de respuesta

e. Mantenimiento

No recomendado en pacientes de riesgo estándar (<10.000 leucocitos/mm³ al diagnóstico) que realizaron tratamiento con esquema ATRA/ATO. N

Se recomienda mantenimiento con ATRA/ATO por 12 semanas en pacientes de alto riesgo según el siguiente esquema:

- ATO 0.15 mg/kg/día de lunes a viernes (semanas 1-4)
- ATRA 45 mg/m² día x 14 días (semanas 1-2 y 5 -6)
- ATO 0.15 mg/kg/día de lunes a viernes (semanas 8-12)
- ATRA 45 mg/m² día x 14 días (semanas 9-10)

En caso de no disponer de ATO o en caso de haber realizado inducción con esquema AIDA (en RE y RI), se recomienda un mantenimiento de 2 años con el siguiente esquema

- ATRA intermitente: 45 mg/m²/d x 15 días cada 3 meses
- 6-mercaptopurina (6MP) 50 mg/m² día
- Metotrexate 15 mg/m²/semana

IV. Monitoreo EMR

El monitoreo de ERM en LPA debe realizarse con RT-PCR convencional o RQ-PCR para detectar transcritos PML-RAR α , en MO, con una sensibilidad de al menos 10⁻⁴ (podría ser SP como alternativa).

- **EMR post inducción:** no tiene relevancia clínica, ya que la positividad de PCR en esta etapa temprana puede reflejar simplemente la maduración retardada en lugar de la resistencia.
- **EMR post consolidación:** en dicho momento es extremadamente relevante para determinar la RC molecular. Lograr la remisión molecular en este punto es el objetivo terapéutico.
- **EMR durante mantenimiento:** cada 3 a 6 meses. MO es de mayor sensibilidad. En RA cada 3 meses durante 2 años. Luego cada 6 meses otros 2 años.

Interpretación:

- a. Si tenemos una PCR (+), debe realizarse otra (preferiblemente en MO) dentro de las 2 semanas. Si PCR (+) en dos determinaciones, proceder a esquema de rescate lo antes posible para evitar una recaída hematológica.
- b. Si la segunda PCR es NEGATIVA, completar el mantenimiento y realizar monitoreo frecuente (cada 2-3 meses) por un adicional de 2 años.
- c. Si el paciente desarrolla citopenias y la PCR (-), evaluar estudio completo de médula ósea para pesquisar nuevas anomalías citogenéticas (síndrome mielodisplásico y LMA subsecuente /secundaria al tratamiento de LPA).

V. Recaída LPA

La recaída en una LPA puede ser: molecular, hematológica y/o extramedular, aislada o combinada.

- **Recaída molecular:** requiere 2 muestras PCR positivas, tomadas en intervalo de 2 semanas. Si la muestra inicial fue de sangre, la segunda será de médula ósea acompañada de estudio citogenético.
- **Recaída hematológica:** iguales consideraciones clínicas de emergencia que al diagnóstico inicial.

1. Tratamiento de la recaída

- Si el tratamiento fue ATRA + QMT: Elección es ATO + ATRA +/-QMT
 1. Re-inducción: ATO 0,15 mg/Kg/día (máximo 60 días) ± ATRA (dosis habitual) hasta RC.
 2. Consolidación: ATO 2 ciclos (5 días x semana x 5 semanas)
 - Si alcanza remisión Molecular: TAMO
 - Si NO alcanza remisión Molecular: TALO
 De no ser posible el trasplante: ATO x 4 cursos adicionales.
- Si no se accediera a ATO + ATRA + quimioterapia intensa:
 1. ATRA + antraciclina x 3 días + **ARAC 1g/m² x 4 días**.
 - Si persiste la no disponibilidad de ATO, repetir otro ciclo.
 - Anti CD33: gemtuzumab ozogamicin (aún no disponible en Argentina).

Otras consideraciones:

- Según diferentes publicaciones, el 90% alcanzan 2ª RC con el tratamiento de rescate y recomiendan que sea consolidada con trasplante autólogo o alogénico de precursores hematopoyéticos (TAMO-TALO), según el estado de ERM por RT-PCR. El trasplante alogénico estaría indicado cuando no se obtiene la segunda remisión molecular.
- Ante la recaída solicitar estudio de HLA.
- Aquellos pacientes con una recaída tardía (mayor a 2 años) podrían utilizar el mismo esquema de inducción.

2. Recaída SNC

El mismo tratamiento sistémico que en las otras recaídas + terapia intratecal (TIT) 2 veces por semana hasta desaparición de los blastos y luego una vez por semana, 4 semanas seguidas.

3. Sarcoma granulocítico

QT con ARAC +/- Radioterapia +/- cirugía (según localización)

VI. Situaciones especiales**1. Adultos de edad avanzada**

La LPA es poco frecuente en este grupo etario y, a pesar de utilizar esquemas con baja toxicidad, los pacientes son más susceptibles de presentar complicaciones con mayor mortalidad en RC. Entre las estrategias terapéuticas orientadas a reducir la mortalidad, una opción es la inducción con ATO-ATRA, y esquemas de ATRA + quimioterapia con intensidades reducidas.

2. Embarazadas

El manejo de las embarazadas debe ser multidisciplinario (obstetra, hematólogo y neonatólogo). Los retinoides son altamente teratogénicos, pero pueden utilizarse en el 2do. y 3er. trimestre.

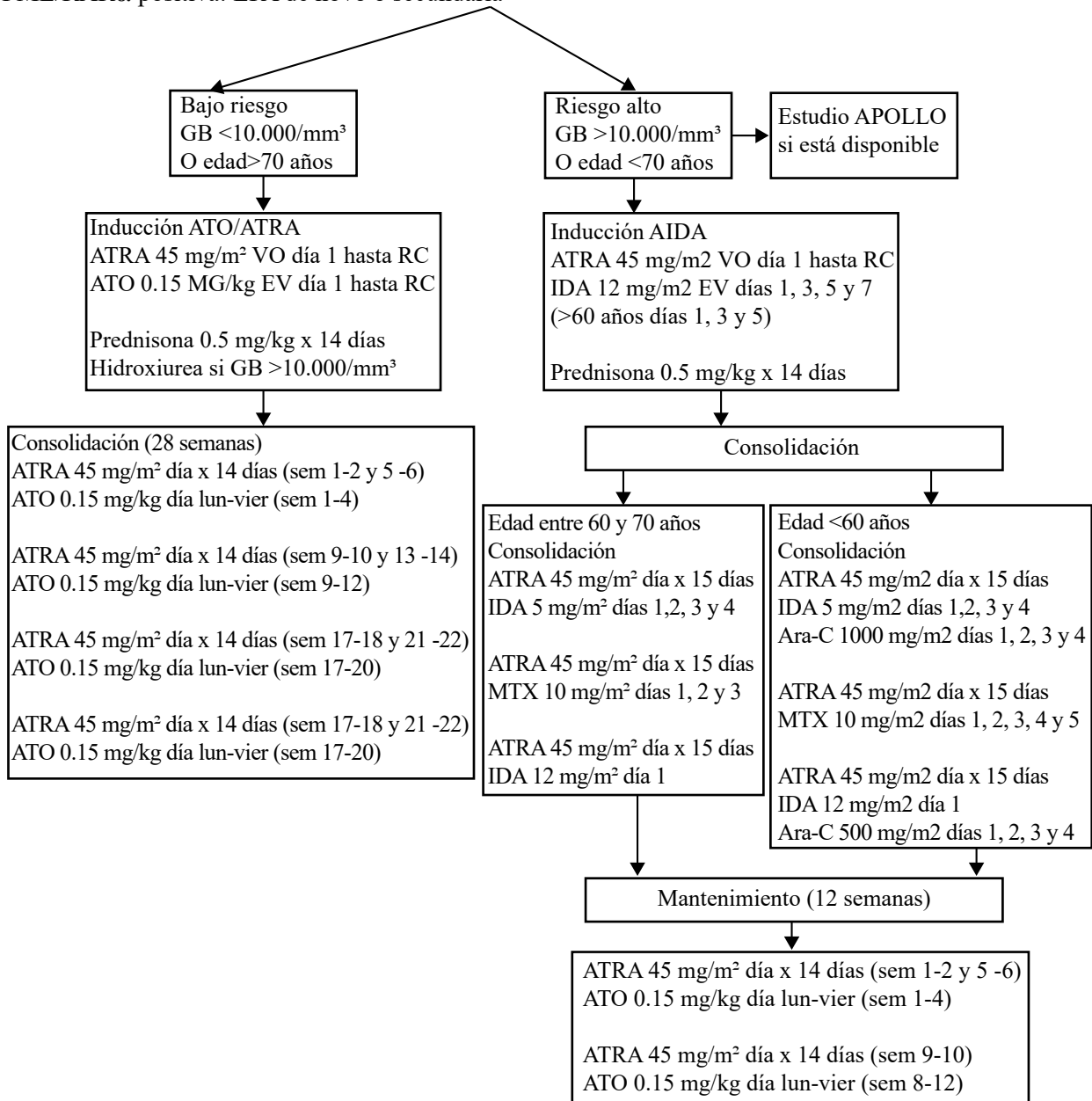
El arsénico debe contraindicarse en cualquier trimestre del embarazo.

En las pacientes en el 1er trimestre que decidan continuar con su embarazo una opción terapéutica es la daunorrubicina.

VII. Anexo: PROTOCOLO PETHEMA LPA 2017

Sospecha de LPA → Iniciar ATRA

↓

PML/RAR α positiva: LPA de novo o secundaria

Bibliografía

- Sanz, Miguel, Pier Fenaoux, Tallman M et col. Management of Acute Prommyelocytic Leukemia: Update Recommendations from an Expert Panel of ELN. Blood. February 2019.
- Lo-Coco F, Cicconi L, Breccia M. Current standard treatment of adult acute promyelocytic leukemia. BJH. 2016, 172, 841-854.
- Iland H, Collins M, Bradstock. Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for APL ALLG APLM . Lancet Haematology. 2015;2:357-366.
- Chendamarai E et al. Role of minimal residual disease monitoring in acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide in frontline therapy. Blood. 2012;119(15):3413-3419.
- Dekking, JJM, van Dongen et al. PML-RARA immunobead assay. Flow cytometric immunobead assay for fast and easy detection of PML-RARA fusion proteins for the diagnosis of acute promyelocytic leukemia. On behalf of the EuroFlow Consortium (EU-FP6, LSHB-CT-2006-018708) 20 March 2011.
- Estey E. Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: Arsenic Moves Front and Center. Journal of Clinical Oncology. 2011;29(20):2743-2749.
- Keyhani M. Use of arsenic trioxide as a first-line single agent in the treatment of acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol. 2012;30:217.
- Mathews V, George B, Chendamarai E et al. Single-agent arsenic trioxide in treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: Long-term follow-up data. J Clin Oncol. 2010;28:3866-3871.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Acute Myeloid Leukemia. Version 3.2021.NCCN.org.
- Ravandi F, Estey EH, Cortes JE et al: Phase II study of all-trans retinoic acid, arsenic trioxide, with or without gemtuzumab ozogamicin for the frontline therapy of patients with acute promyelocytic leukemia. Blood. 2010;116:472, (suppl; abstr 1080).
- Sanz MA, Montesinos P, Rayón C et al: Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: Further improvements in treatment outcome. Blood. 2010;115:5137-5146.
- Zhang Li et al. Quantification of PML/RARa transcript after induction predicts outcome in children with acute promyelocytic leukemia. Int J Hematol. 2012;95:500-508.
- Miguel A. Sanz and Pau Montesinos. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. Blood. 2014;123(18):2777-2782.
- Marta Sobas, et al. Forcadell PLZF-RARNPM1-RAR, and Other Acute Promyelocytic Leukemia Variants: The PETHEMA Registry Experience and Systematic Literature Review. Cancers 2020, 12, 1313.
- Andrew Y. Li 1 et al. FLT3-ITD Allelic Burden and Acute Promyelocytic Leukemia Risk Stratification. Biology. 2021, 10, 243
- Zheng Wang et al. Identification of a novel TNRC18-RARA fusion in acute promyelocytic leukemia lacking t(15;17)(q24;q12)/PML-RARA. Mol Carcinog. 2021 Feb;60(2).
- Abdul Mannan et al. Genotypic and Phenotypic Characteristics of Acute Promyelocytic Leukemia Translocation Variants. Hematol Onco Stem Cell Ther. 13 (2020)189-201.
- Miguel A. Sanza et al. Advances in the management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. Thrombosis Research. 191S1 (2020) S63–S67.
- Xavier Thomas et al. Acute Promyelocytic Leukemia. Cancers. 2020, 12, 3718.
- Xiang Zhang et al. Current views on the genetic landscape and management of variant acute promyelocytic leukemia. Biomarker Research. (2021) 9:33.

Situaciones especiales



Índice

Sarcoma mieloide.....	437
Embarazo y leucemia.....	437
Leucemia mieloblástica	438
Leucemia promielocítica.....	438
Leucemia linfoblástica aguda	439
Leucemias de linaje ambiguo.....	439
Leucemias agudas hiperleucocitarias.....	441
Síndrome de lisis tumoral	441
Toxicidad por asparaginasa.....	442
Bibliografía	444

1. Sarcoma mielóide

El SM, también denominado sarcoma granulocítico, tumor mielóide extramedular o cloroma, se define como una masa tumoral constituida por blastos mieloides, con o sin maduración, y de localización extramedular.

Está incluido dentro de la clasificación OMS de las neoplasias mieloides como una entidad individual. Puede presentarse en ausencia de enfermedad hematológica previa (de novo o aislado), coincidente con el diagnóstico de leucemias agudas o durante el curso de la misma o como recaída de enfermedad. Menos común, durante el curso de SMD, LMC o neoplasia mieloproliferativa crónica.

Se reporta en el 1-3% de las LMA, 4-5% de las LMC y en el 0,4% de los SMD, con leve predominio en el hombre y con una edad media de presentación en la población adulta de 55 años, y en pediatría en el 4%.

I. Clínica y diagnóstico

Las localizaciones más frecuentemente son: piel (28%), ganglios linfáticos (18.3%), intestino (6.5%), hueso (3.2%) y peritoneo; más raro, pero también descripto, SNC (3.2%), genitourinario, orofaríngeo.

La clínica depende del tamaño y la localización del tumor. En adultos, ha sido asociado a hiperleucocitosis, t(8;21), componente monoblástico, expresión de CD56 y leucemia promielocítica.

Se caracteriza por un patrón de crecimiento difuso, alterando parcial o totalmente la arquitectura tisular y su diagnóstico requiere de la evaluación de técnicas de inmunohistoquímica por biopsia escisional o incisional de la lesión, ya que la tasa de diagnóstico incorrecto puede llegar hasta el 75% según las series publicadas. Principalmente se lo confunde con linfomas de células grandes. El panel mínimo de inmunohistoquímica debe incluir tinción de **mieloperoxidasa, CD68 y CD34** (marcación típica), además de CD45 (estirpe hematopoyética), CD20 y CD3 (linfomas B y T).

Se recomienda la evaluación de alteraciones genéticas y fenotípicas, que permiten su adecuada clasificación y un diagnóstico diferencial adecuado.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con: linfomas (Hodgkin y no Hodgkin); en pacientes pediátricos con tumores neuroectodérmicos, tumor de Ewing, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma y meduloblastoma entre otros; y con patologías no oncológicas (tuberculoma intracerebral).

Los pacientes con sospecha de localizaciones múltiples se estadifican con TAC, o RNM si hay lesiones en SNC y/o médula espinal. El PET/TC muestra una alta sensibilidad para confirmar compromiso múltiple diseminado y como complemento para planificar sitios de radiación.

II. Tratamiento

En su presentación de novo, es una entidad de muy baja incidencia y los datos referidos en la bibliografía son limitados, carentes de estudios prospectivos-randomizados; debe ser considerado LMA y tratado como tal, ya que el 80-100% evolucionará a LMA en los siguientes meses.

La intervención quirúrgica como único tratamiento no está recomendada y la radioterapia (RT) es útil particularmente en localizaciones intracraneales, siempre asociada a quimioterapia sistémica.

El tratamiento sistémico consiste en inducción y consolidación con esquemas habituales para LMA, con o sin RT.

El AtoTCHP está recomendado en todos los casos en 1ra RC, excepto en pacientes con SM de novo, los cuales podrían hacerlo ante la recaída; de todos modos, si el paciente dispone de donante emparentado y el riesgo de mortalidad relacionada al tratamiento es menor al riesgo de recaída, es sugerencia de esta guía proceder con el mismo.

2. Leucemia aguda y embarazo

La incidencia de leucemia es de 1:75.000-100.000 embarazos. El 90% de los casos son LA (2/3 LMA y 1/3 LLA). En general, son diagnosticadas con mayor frecuencia en el 2º y 3º trimestre. No existe evidencia de que el embarazo, per se, afecte la evolución de la enfermedad.

La LA pone en riesgo la vida de la madre, así como la evolución del embarazo y del feto. El retraso y/o modificación del tratamiento pueden afectar seriamente el pronóstico de la madre. El embarazo no constituye un motivo para demorar el inicio del tratamiento, excepto que el diagnóstico de LA sea realizado en un embarazo a término.

La paciente debe ser tratada por un equipo interdisciplinario. Es importante brindar una información adecuada acerca de la enfermedad, del beneficio y del riesgo terapéutico, teniendo en cuenta que este último variará según la etapa del embarazo.

La mayoría de los agentes quimioterápicos son teratogénicos y tienen un bajo peso molecular, por lo que virtualmente todos pueden atravesar la placenta y alcanzar al feto.

Los cambios fisiológicos que se presentan durante el embarazo pueden alterar las concentraciones de las drogas; sin embargo, no está recomendado modificar las dosis terapéuticas.

Se debe tener presente que en las dos primeras semanas de gestación la consecuencia de la exposición a agentes quimioterápicos suele ser el aborto espontáneo (AE) o no evidenciar ninguna malformación. Desde el día 14 a la 13ª semana es la etapa de la organogénesis y el inicio del tratamiento está relacionado a un incremento del riesgo de AE, muerte fetal (MF) y malformaciones congénitas (MC). Estas razones avalan el planteo de interrupción terapéutica del embarazo en el 1er. trimestre.

Durante el 2º y el 3er. trimestre cobra relevancia el riesgo de retardo del crecimiento intrauterino (RCIU), MF, bajo peso al nacer (BPN), ruptura prematura de membranas (RPM), parto prematuro (PP), cardiotoxicidad y citopenias neonatales. En esta etapa se considera más segura la administración de quimioterapia (QT).

El parto debería ser planeado a partir de la semana 32 de gestación, evitando esquemas mielotóxicos en las 2-3 semanas previas. La modalidad de parto responderá a indicación obstétrica. La lactancia está contraindicada.

Cada caso debe ser analizado en forma particular, considerando trimestre de gestación y consenso con la paciente. Se recomienda la participación comité de bioética de cada institución.

I. Leucemia mieloblástica

a. Tratamiento de inducción

- *Citarabina (AraC)*: no recomienda su uso en el 1er. trimestre. La administración en el 2º y 3er. trimestre ha sido relacionada con MF, RCIU, citopenias y muerte neonatal secundaria a infecciones severas.
- *Antraciclinas*: no se aconseja el uso de idarrubicina (IDA) por el riesgo de evoluciones fetales adversas. Se sugiere el uso de daunorrubicina (DNR)

Con respecto al riesgo potencial de cardiotoxicidad en el feto, en estudios a largo plazo no se ha detectado daño miocárdico.

b. Tratamiento de consolidación

Puede utilizarse el tratamiento estándar. No existen reportes consistentes con seguridad en la utilización de altas dosis de AraC.

Tratamiento de enfermedad recaída

La recomendación es la terminación terapéutica del embarazo, ya que esta condición requiere de altas dosis de QT, TCPH o drogas experimentales y ninguna de estas terapias están aconsejadas en el curso de un embarazo.

II. Leucemia promielocítica

a. Tratamiento de inducción

La exposición al ácido all-trans retinoico (ATRA) durante el 1er. trimestre está asociada a una altísima incidencia de teratogenicidad, que incluye severas malformaciones neurológicas y cardiovasculares. Se plantea la interrupción terapéutica del embarazo; si esta opción no es aceptada se debe iniciar el tratamiento sólo con QT. La antraciclina recomendada es la DNR.

Su uso durante el 2º y el 3º trimestre estaría avalado, aunque se recomienda un estricto monitoreo fetal con particular énfasis en la función cardiológica. Existen dos posibilidades:

- 1) Monoterapia con ATRA.
- 2) ATRA y QT.

b. Tratamiento de consolidación

Basado en esquemas similares al de inducción; no se recomienda cambio de antraciclinas y evitar esquema quimioterápico que exponga a citopenias fetales previo al nacimiento.

c. Tratamiento de enfermedad recaída

El trióxido de arsénico (ATO) es altamente embriotóxico y no está recomendado en ninguna etapa del embarazo. Ante esta situación cobra fuerza el planteo de interrupción terapéutica del embarazo.

III. Leucemia linfoblástica aguda

El tratamiento de inducción con las drogas habituales, durante el 1er. trimestre, aumenta el riesgo de MC y AE. Se puede diferenciar el 2° trimestre en dos períodos:

- 1) hasta la semana 20: se plantea interrupción terapéutica del embarazo.
- 2) post-semana 20: esquemas modificados sin metotrexate (puente al 3er. trimestre).

En el 3er. trimestre, la paciente debe ser tratada con esquema y dosis habituales.

La exposición a *corticoides* se relaciona con MC, RCIU, RPM, BPN en el 1er. trimestre, morbilidad fetal y en la madre HTA - DBT gestacional.

La *vincristina* es considerada una droga “segura”. Su exposición, en esquemas combinados, se ha asociado a MC en el 1er. trimestre y con posterioridad a RCIU, PP y preeclampsia.

El uso de *L-asparaginasa* está relacionado a un aumento del riesgo de TE y DBT gestacional.

La ciclofosfamida ha sido asociada, en el 1er. trimestre, con MC. Se consideraría seguro su uso durante el 2° y 3er. trimestre.

El tratamiento con *doxorubicina* es considerado relativamente seguro a lo largo de todo el embarazo.

El *metotrexate* puede causar malformaciones similares al síndrome de aminopterina si se administra a dosis superiores a 10 mg/sem. durante el 1er. y, aparentemente, también en el 2° trimestre. No está claramente definido el riesgo con la utilización intratecal y las dosis intermedias o altas no se aconsejan antes del 3er. trimestre.

El uso de *6-mercaptopurina* no ha sido relacionado con un aumento del riesgo de MC utilizada durante el 1er. trimestre; casos aislados de MF y RCIU en el contexto de esquemas combinados.

Con respecto a las nuevas terapias blanco, utilizadas en determinados subgrupos terapéuticos, el uso de *imatinib* en el 1er. trimestre está asociado con un considerable riesgo de AE y MC; no se observa el mismo impacto cuando se administra en embarazos más avanzados. No se dispone de información sobre la seguridad con los ITK de 2ª generación y su uso no está recomendado en ninguna etapa del embarazo.

Con la utilización de *rituximab* se ha observado una mayor incidencia de AE durante el 1er. trimestre y PP. No hay datos concluyentes acerca de su seguridad.

3. Leucemias de linaje ambiguo (MPAL)

Según la OMS 2016, se definen como un grupo heterogéneo de LA que no muestran evidencia clara de diferenciación hacia un solo linaje. Comprende la LA indiferenciada y las LA con fenotipo mixto (expresión de marcadores específicos de linaje mieloide y marcadores linfoides B o T). De acuerdo con las alteraciones genéticas asociadas, esta última entidad puede subdividirse en distintos subgrupos (**Tabla 1**).

La CFM es el método diagnóstico de elección para determinar los marcadores específicos de cada linaje (**Tabla 2**).

Representan aproximadamente el 4% de las LA, aunque la frecuencia, las características clínicas y el pronóstico de los pacientes varían según la clasificación utilizada en los distintos reportes.

De acuerdo con una publicación de Matutes E. y colaboradores, acorde a la clasificación de la OMS, estas leucemias pueden observarse en cualquier etapa de la vida, con ligero predominio en adultos y en sexo masculino. No existiría correlato entre edad, morfología, inmunofenotipo ni estudio citogenético-molecular. No existen estudios prospectivos que orienten hacia un tratamiento óptimo. Los pacientes adultos suelen presentar resistencia terapéutica, asociada a la presencia de alteraciones genéticas adversas, con un pronóstico pobre.

Según estudios retrospectivos, se reportan tasas de RC entre 60 y 85% pero con SG entre 15 y 18 meses.

La decisión terapéutica se basa, en muchos casos, en el linaje que predomina de acuerdo con el diagnóstico morfológico, citoquímico, del inmunofenotipo y estudio genético. Si bien los datos disponibles son limitados,

se han reportado mayores tasas de RC con esquemas de tratamiento tipo LLA que con terapia para LMA (85% vs 41%). Se recomienda esa modalidad terapéutica intensiva, contemplando al AloTCPH en RC1. Algunos estudios preliminares sugieren que los pacientes Ph (+) se beneficiarían con el agregado de ITK al esquema de QT (Figura 1).

Tabla 1. Leucemias agudas de linaje ambiguo (OMS 2016)

Subtipo
Leucemia aguda indiferenciada
Leucemia aguda con fenotipo mixto con t(9;22) (q34;q11.2);BCR/ABL1
Leucemia aguda con fenotipo mixto con t(v;11q23); con rearrreglo MLL
Leucemia aguda con fenotipo mixto B/ Mieloide, NOS
Leucemia aguda con fenotipo mixto T/ Mieloide, NOS

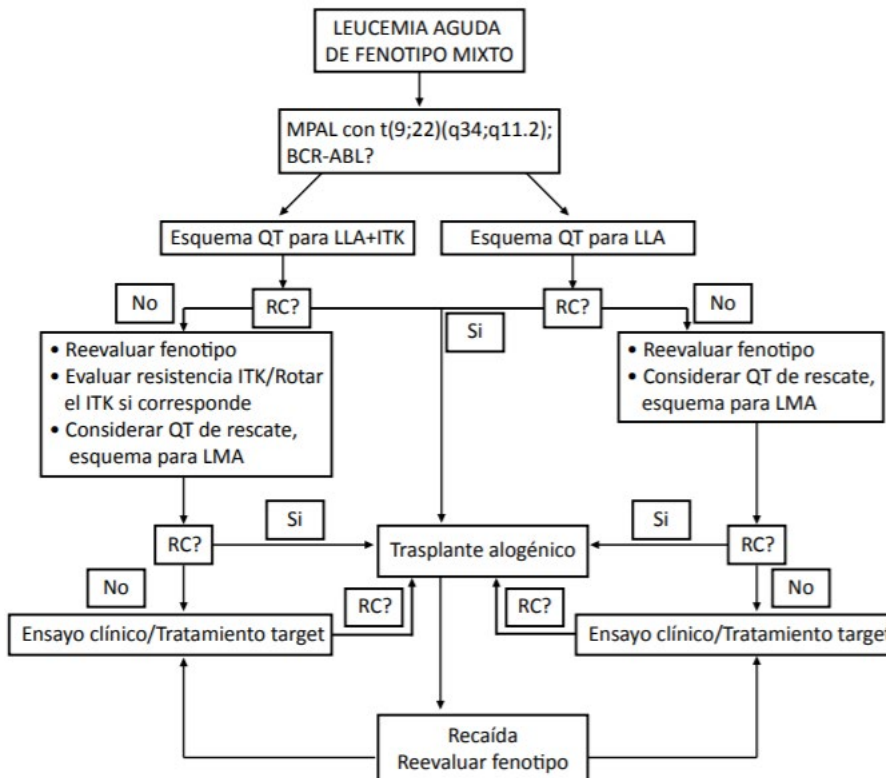
Tabla 2. Criterios diagnósticos en leucemias agudas de linaje ambiguo

Línea mieloide	MPO (CFM, IHQ, citoquímica) o Evidencia de diferenciación monocítica (por lo menos 2 de los siguientes: blastos no esterasa específicos, CD11c, CD14, CD64, lisozima)
Línea B	CD19 (fuerte) con al menos 1 de los siguientes: • CD79a, CD22c, CD10 • CD19 (débil) con al menos 2 de los siguientes: CD79a, CD22, CD10
Línea T	CD3c (fuerte) o CD3s

Cuando se identifican 2 poblaciones de blastos con marcadores específicos de líneas distintas (mieloide, linfoide B o T), es criterio suficiente para MPAL.

Cuando la población blástica presenta coexpresión de marcadores de línea mieloide, B o T, se deben evaluar todos los marcadores disponibles asociados a cada una de ellas.

Figura 1. Algoritmo terapéutico



4. Leucemias agudas hiperleucocitarias

Es el recuento de leucocitos mayor a $100.000/\text{mm}^3$ en LMA y mayor a $300.000/\text{mm}^3$ en LLA, aunque niveles menores de leucocitos pueden provocar complicaciones relacionadas con la hiperleucocitosis. Se presenta en el 5% a 20% de los pacientes con LMA. Son diagnósticos diferenciales la LLC y la LMC en crisis acelerada o blástica. Por tanto, al diagnóstico, además de la citología y la CFM debe realizarse PCR o FISH para BCR-ABL1.

Análisis retrospectivos han demostrado la asociación de hiperleucocitosis con LMA FAB M4, M5, reordenamientos 11q23, mutación del FLT3-ITD y la variante microgranular de la LPA.

La hiperleucocitosis se produce por la rápida proliferación de blastos y por la disrupción en la adhesión de las células hematopoyéticas en la MO.

Se pueden producir 3 complicaciones: coagulación intravascular diseminada (CID), síndrome de lisis tumoral (SLT) y leucostasis. Esta última se debe a menor deformabilidad blástica (especialmente el tipo mielóide) y aumento de la viscosidad sanguínea por incremento de esta población, infiltración perivascular por blastos con formación de trombos leucocitarios que favorece el daño vascular por isquemia y hemorragia, activación de las células endoteliales por citoquinas secretadas por los blastos (IL1 y FNT) e interacción a través de moléculas de adhesión (selectinas, VCAM). Por lo anterior se produce hemorragia tisular y pérdida de la función de órganos con incremento del riesgo de infiltración leucémica en el órgano afectado. Hay un aumento de la mortalidad temprana que promedia desde el 8% en las primeras 24 hs a 20% en la primera semana, por tanto, es una emergencia que debe ser tratada inmediatamente. Se asocia a su vez con menor SG.

La leucostasis se caracteriza por disnea, hipoxemia, hemorragia alveolar difusa, distress respiratorio, confusión, somnolencia, cefalea, déficits neurológicos focales y coma. Pueden presentar, además, alteración en la visión, hemorragia retiniana, acúfenos, IAM, isquemia arterial aguda, trombosis de la vena renal y priapismo.

Tratamiento:

- **Citorreducción:** no hay evidencia que justifique el uso de hidroxiurea previo a la QT de inducción para bajar la masa tumoral y prevenir la lisis tumoral. Por tanto, aquellos pacientes candidatos a tratamiento intensivo deben recibir a la brevedad la inducción estándar y en caso de RC consolidan de acuerdo con el riesgo citogenético/molecular. En la LPA se debe recibir ATRA a la brevedad. En LLA se puede indicar corticoides.
- **Leucoaféresis:** su eficacia en reducir el recuento de leucocitos ha sido demostrada en varios ensayos clínicos, sin embargo, hay dos razones por lo que su uso está en debate: primero, porque la masa tumoral está principalmente en la MO y son liberadas rápidamente a la sangre periférica luego del procedimiento y segundo, porque no se ha demostrado mejoría en cuanto a SG y RR; esto, sumado a resultados heterogéneos en cuanto a la prevención de las complicaciones y mortalidad tempranas. En caso de decidir su uso, debe realizarse diariamente hasta que los síntomas de leucostasis desaparezcan o el recuento de leucocitos sea menor a $100.000/\text{mm}^3$. El tratamiento citorreductor se inicia junto con la leucoaféresis. No se recomienda el uso profiláctico de la leucoaféresis. En la LPA tampoco se recomienda ya que puede empeorar la coagulopatía. Se están evaluando actualmente terapias que tienen como blanco las citoquinas y las moléculas de adhesión que evitarían la interacción blasto-endotelio
- **Transfusiones:** La transfusión de sedimento globular debe evitarse para no incrementar la viscosidad sanguínea, y de ser necesario, debe realizarse al culminar la leucoaféresis y con infusión lenta. Transfundir plaquetas para mantener un valor mayor a 20.000 o $30.000/\text{mm}^3$.
- **Prevenir la lisis tumoral y corregir CID**

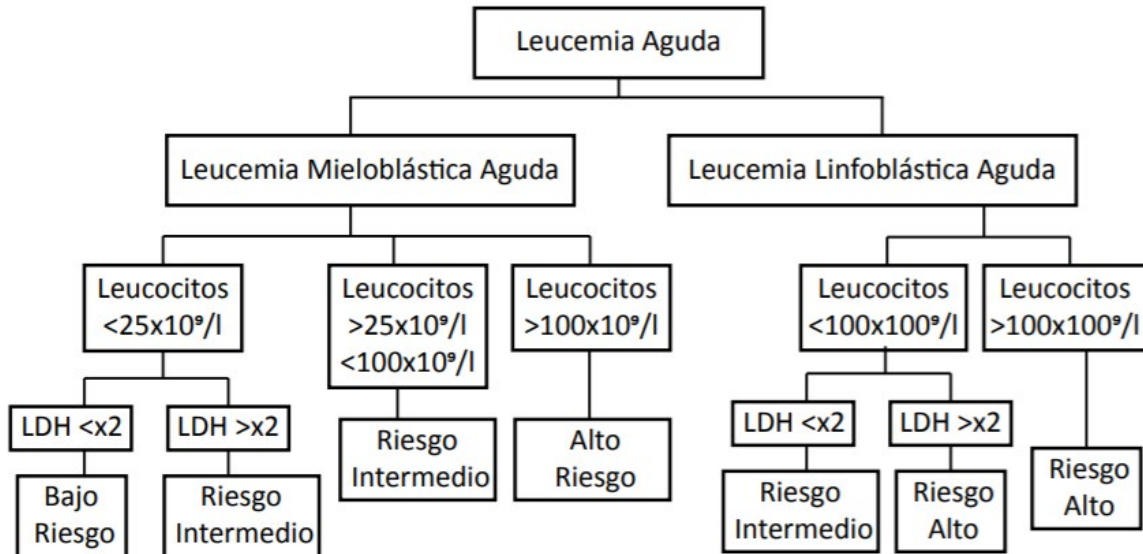
5. Síndrome de lisis tumoral

El SLT puede ser espontáneo o luego de iniciada la QT. El riesgo de desarrollo de SLT y su severidad, están influenciados por la carga tumoral (leucocitosis - LDH - uricemia), nefropatía preexistente, quimioterápicos ciclo-específicos, edad avanzada.

Diagnóstico: de acuerdo a la definición de Cairo-Bishop

- **SLT Bioquímico:** Se define por aumento de uricemia, fosfatemia y kalemia junto a hipocalcemia, considerando la alteración de al menos dos valores o elevación en 25% respecto del basal.
- **SLT Clínico:** Presencia de SLT bioquímico asociado a falla renal, arritmia, convulsiones, muerte súbita.

I. Esquema de evaluación de riesgo de SLT en leucemias agudas



Riesgo de desarrollar SLT: bajo riesgo <math>< 1\%</math>; riesgo intermedio 1-5%; riesgo alto >5%.

II. Prevención

- Hiperhidratación: mantener diuresis >100 ml/m²/hora en adultos. No agregar potasio al PHP.
- Alopurinol: dosis 200-400 mg/m²/día (dosis máxima 800 mg/día). Administrarlo durante 7 días desde el inicio de la QT. No tiene utilidad cuando el SLT está establecido.
- Rasburicasa: efecto uricosúrico inmediato (a las 4 hs de su administración), permitiendo iniciar la QT rápidamente con menor riesgo. Indicado para los pacientes de riesgo alto. Dosis única de 3 mg endovenosa.

III. Tratamiento

Requiere de manejo multidisciplinario con nefrólogos y especialistas en cuidados intensivos.

- Hiperhidratación con balance hidroelectrolítico estricto.
- Hiperuricemia: rasburicasa 0,2 mg/kg/día hasta resolución del cuadro, habitualmente 5-7 días. Alopurinol no efectivo.
- Hiperfosfatemia: hidróxido de aluminio 50-150 mg/día; mal tolerado, poco efectivo. Específico: hemodiálisis.
- Hipocalcemia: sólo a pacientes sintomáticos. Gluconato de calcio
- Hiperkalemia: gluconato de calcio si cardiotoxicidad aguda, solución polarizante o salbutamol inhalado o endovenoso en los demás casos.
- Hemodiálisis: cuando falla todo lo anterior.

6. Toxicidad por asparaginasa

La asparaginasa actúa en forma selectiva sobre los blastos leucémicos por depleción de asparagina circulante. Es una droga de importancia en el tratamiento de la LLA.

Existen 3 formulaciones

Asparaginasa E. coli	Asparaginasa Erwinia	Asparaginasa pegilada
Dosis: 6.000 UI/m ² 3 x semana	Dosis: reemplaza cada dosis de Peg-asp por 6 dosis de 10-25.000 UI/m ² 3 x semana*	Dosis: 2-2.500 UI/m ² cada 14 días (Pediatria) Dosis: 2.000 UI/m ² cada 30 días (Adultos)

*La Asparaginasa Erwinia está indicada ante la reacción alérgica a alguna de las asparaginasas derivadas de E. coli. Su ventaja radica en la posibilidad de continuar el tratamiento luego de un episodio de hipersensibilidad y en poseer corta vida media y ante un evento adverso, la droga se elimina rápidamente en contraste con la peg asparaginasa que persiste por semanas. Cabe aclarar que este fármaco también puede generar hipersensibilidad y hasta shock anafiláctico.

Toxicidad	Tratamiento
Hipersensibilidad	Esteroides profilácticos, antihistamínicos, epinefrina. Rotar a asparaginasa Erwinia.
Pancreatitis	Realizar diagnóstico temprano e iniciar tratamiento precoz (tratamiento específico de la pancreatitis). Si amilasa > 3x suspender asparaginasa hasta que se estabilice o descienda. La pancreatitis sintomática, es indicación absoluta de suspender definitivamente el tratamiento.
Hipertrigliceridemia	Iniciar gemfibrozil (fibratos)
Hiperglucemia	Tratar con insulina según requerimiento
Trombosis	Minimizar crioprecipitados, iniciar HBPM, considerar dosaje y tratamiento con antitrombina III en trombosis cerebrales. Si hay correlato clínico, interrumpir tratamiento con L-ASA hasta la resolución de la toxicidad aguda y la instauración de terapia de anticoagulación. Ante trombosis mayor discontinuar tratamiento.
Coagulopatía	Hemorragia: suspender hasta resolución e instaurar tratamiento de soporte. Fibrinógeno < 50-100 mg/dl: administrar crioprecipitados. Fibrinógeno < 50 mg/dl: suspender hasta que ascienda > 100 mg/dl.
Hepatotoxicidad	Evento adverso más frecuente de peg asparaginasa, 31% de los adultos pueden desarrollar hiperbilirrubinemia, de 3 - 4 semanas. Elevación de transaminasas hepáticas, más frecuente con la asparaginasa nativa. Toxicidad G3/4 (bilirrubina x 5 / transaminasas x 5) suspender o postergar próximo ciclo hasta descenso hasta < G2.
Toxicidad en SNC: tanto la L-ASA nativa como la pegilada pueden causar alteración del estado Hiperamoniemia mental, somnolencia, convulsiones y coma. También puede causar hiperamoniemia con encefalopatía o leucoencefalopatía posterior reversible, por el catabolismo de la asparagina; se puede intentar el uso de lactulosa para reducir la producción intestinal de amoníaco.	

Recomendaciones para el monitoreo del tratamiento con asparaginasa: controlar periódicamente los valores de glucemia, trigliceridemia, pruebas de hemostasia con fibrinógeno, hepatograma, amilasa.

Bibliografía

- Döhner H, Estey EH, Grimwade D et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017,Jan 26;129(4):424-447.
- Bakst R, Tallman M, Douer D et al. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(14):3785-3793.
- Yilmaz A, Saydam G, Sahin F et al. Granulocytic sarcoma: a systematic review. *Am J Blood Res*. 2013;3:265- 270.
- Lishner M, Avivi I, Apperley JF et al. Hematologic Malignancies in Pregnancy: Management Guidelines From an International Consensus Meeting. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 10;34(5):501-8.
- Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. *Blood*. 2014 Feb 13;123 (7):974-84.
- Rizack T, Mega A, Legare R et al. Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am J Hematol*. 2009 Dec;84(12):830-41.
- Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. *Lancet*. 2012; 379:580-87.
- Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F et al. Cancer During Pregnancy: An Analysis of 215 Patients Emphasizing the Obstetrical and Neonatal Outcomes. *J Clin Oncol*. 28;683-689. 2010.
- Azim HA, Pavlidis N, Peccatori FA. Treatment of the pregnant mother with cancer: A systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: hematological tumors. *Cancer Treat Rev*. 2010 Apr;36(2):110-21.
- Tartas N, Foncuberta MC, Sánchez Avalos JC. Tratamiento de las Neoplasias Hematológicas en el Embarazo. *Medicina (Buenos Aires)*. 2007; 67:729-736.
- Matutes, E. et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO classification. *Blood*. 2011;117(4):3163-3171.
- Wolach O, Stone RM. How I treat mixed-phenotype acute leukemia. *Blood*. 2015 Apr 16; 125(16):2477-85.
- Christoph Rollig and Gerhard Ehninger. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015; 125:3246-3252.
- Jones G, Will A, Jackson G et al. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology*. 2015;169:661-671.

Síndromes linfoproliferativos crónicos



Coordinadores:

Grecco, Horacio
horaciogrecco@hotmail.com

Pose Cabarcos, Julio
juliopose@hotmail.com

Autores:

Bezares, Raimundo
Bistmans, Alicia
Borge, Mercedes
Cabrejo, María del Rosario
Custidiano, Rosario
Dupont, Juan
Ferini, Gonzalo
Gamberale, Romina
Giordano, Mirta
Kornblihtt, Laura
Kruss, Mariana
Miroli, Augusto
Pavlovsky, Miguel
Riveros, Dardo
Rodríguez, Cecilia
Slavutsky, Irma
Stanganelli, Carmen

Declaración de conflictos de interés:

Horacio Fernández Grecco declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie y AstraZeneca por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Julio Pose Cabarcos declara haber recibido honorarios por parte de AstraZeneca, Abbvie, Janssen y Roche por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado y por parte de Novartis por concepto de asesorías. Raimundo Bezares declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie y AstraZeneca por concepto de conferencias y de Microsules por concepto de consultoría. Mercedes Borge declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie y Bristol Myers Squibb Argentina por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Rosario Custidiano declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie y AstraZeneca por concepto de asesorías. Por parte de Abbvie, AstraZeneca y Janssen por concepto de conferencias y actividades educativas. Juan Dupont declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, AstraZeneca, Amgen y GBT Biotoscana por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Romina Gamberale declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie y AstraZeneca por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Mirta Giordano declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Augusto Miroli declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Abbvie, AstraZeneca y Janssen por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Miguel Pavlovsky declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Abbvie, AstraZeneca, Varifarma y Pint Pharma por concepto de conferencias. Honorarios por parte de Janssen, Abbvie, AstraZeneca y Merck por concepto de consultorías / asesorías. Dardo Riveros declara haber recibido honorarios por parte Roche, Janssen, AMGEN, Abbvie y Takeda por concepto de conferencias, actividades educativas, consultorías y asesorías en las que ha participado. Irma Slavutsky declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Leucemia linfática crónica.....	447
Leucemia de células vellosas (LCV)	463
Leucemia prolinfocítica B.....	471

Leucemia linfática crónica



Índice

Introducción. Diagnóstico.....	449
Linfocitosis monoclonal B. Procedimientos diagnósticos.....	449
Estudios complementarios. Factores pronósticos.....	450
Estadificación. Tratamiento. Decisión de tratamiento.....	451
Elección de tratamiento.....	452
Tratamiento de primera línea. Tratamiento de segunda línea.....	453
Trasplante de médula ósea.....	456
Complicaciones infecciosas. Profilaxis antibiótica/antiviral.....	456
Profilaxis con gammaglobulina. Vacunaciones. Enfermedades autoinmunes asociadas.....	457
Transformación maligna. Leucemia prolinfocítica. Síndrome de Richter. Medicina transfusional y hemaféresis. Esplenectomía. Radioterapia. Esquemas terapéuticos	457
Bibliografía.....	460

Abreviaturas:

LLC	leucemia linfática crónica
LB	linfocitos B
SP	sangre periférica
M	IGVH mutado
NM	IGVH no mutado
PC	Pneumocystis carinii
AHAI	anemia hemolítica autoinmune
TPI	trombocitopenia inmune
TREGS	linfocitos T reguladores

Introducción

La leucemia linfática crónica (LLC) es una neoplasia compuesta por linfocitos B (LB) clonales CD5+ CD23+, pequeños, redondos, ligeramente irregulares en la sangre periférica, médula ósea, bazo y ganglios linfáticos, asociados con prolinfocitos y parainmunoblastos que forman centros de proliferación en tejidos infiltrados.

Afecta principalmente a personas mayores de 55 años de edad, incrementándose hacia la séptima década de vida.

Los pacientes con LLC pueden presentar una amplia gama de síntomas y signos al momento del diagnóstico, sin embargo un 70% de ellos son diagnosticados en forma incidental durante un recuento hematológico de rutina.

Las manifestaciones clínicas de la LLC incluyen:

- linfadenopatías pequeñas y simétricas (50-90% de los casos) cervicales, supraclaviculares y/o axilares.
- esplenomegalia, moderada, no dolorosa (25-54% de los casos).
- hepatomegalia, moderada, no dolorosa (10-20% de los casos).
- inmunodeficiencia adquirida: hipogammaglobulinemia.
- predisposición a infecciones repetidas, como neumonía, herpes simple labial y herpes zóster.
- astenia y fatiga.
- fiebre, escalofríos, sudores nocturnos y pérdida de peso (síntomas B).
- citopenias y otras manifestaciones autoinmunes.

Diagnóstico

El diagnóstico requiere la presencia de:

- linfocitosis absoluta $>5 \times 10^9$ LB clonales/l (5000/ μ l) en sangre periférica (SP).
- morfología: en el examen microscópico del frotis de SP se observan células morfológicamente similares a los linfocitos maduros, de tamaño pequeño, núcleo con cromatina condensada como en "damero" y citoplasma escaso, ligeramente basófilo y sin gránulos.
- citometría de flujo: permite confirmar el diagnóstico por la detección de LB clonales con un fenotipo característico aunque relativamente heterogéneo. La LLC típica expresa de forma constante CD19+ CD5+ CD23+ y CD200+ /++ junto a expresión débil de CD20 y de cadena liviana de superficie kappa o lambda (criterio mínimo). También se caracteriza por la expresión débil de CD22, CD79b, CD43, CD81 e IgM/IgD de superficie (respecto a los LB maduros de SP).

La positividad de CD23 y CD43 asociada a la sobreexpresión de CD200 y baja intensidad de CD20, CD79b, CD22, CD81 favorecen el diagnóstico de LLC sobre linfoma del manto.

El inmunofenotipo discrimina de otros desórdenes linfoproliferativos B, específicamente linfoma del manto, tricoleucemia, linfoma de la zona marginal y linfoma linfoplasmocítico.

Marcadores inmunofenotípicos mínimos y recomendados para el diagnóstico de LLC

Marcadores mínimos requeridos para diagnóstico de LLC	CD19*, CD5*, CD23, CD20*, kappa, lambda, CD200
Marcadores adicionales recomendados	CD79b*, CD81*, CD22*, CD38, CD10, CD43
Otros marcadores útiles en el diagnóstico diferencial	CD11c, CD103, CD305 (LAIR), IgM, IgD

* Marcadores esenciales para el monitoreo de enfermedad mínima residual (EMR) según protocolo del European Research Initiative on CLL. Rawstron A. Leukemia. 2016.

Linfoma linfocítico: entidad que se caracteriza por presentar <5000 LB monoclonales/ μ l asociado a adenopatías mayores de 1,5 cm y/o infiltración de médula ósea. Debe ser confirmado por biopsia del ganglio linfático. Se recomienda un panel de inmunohistoquímica que incluya: CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, cadenas livianas y ciclina D1.

Linfocitosis monoclonal B: se denomina así a la presencia de una expansión clonal de LB $<5000/\mu$ l con morfología y fenotipo característicos de LLC, que puede ser detectada en SP de individuos sanos o asinto-

máticos y que no se acompaña de adenopatías, organomegalias, citopenia, ni otros síntomas relacionados con la enfermedad. Se recomienda estratificar a los pacientes de acuerdo al número de LB clonales (mayor y menor de 500 por μl). Los pacientes con recuentos $>500/\mu\text{l}$ deben tener un seguimiento semejante al estadio RAI 0 de portadores de LLC. Se estima que aproximadamente 1-2% al año pueden progresar a LLC. Los pacientes con linfocitosis de causa desconocida que no hayan sido estudiados inicialmente por citometría, se controlarán mensualmente por 3-6 meses y, de persistir o incrementar, se recomienda proceder con el estudio.

Procedimientos diagnósticos

Recuento $>5000/\mu\text{l}$ de LB de morfología y fenotipo compatible con LLC.

La aspiración de médula ósea y la biopsia no son necesarias para el diagnóstico, pero podrían ser de utilidad en casos seleccionados para evaluar citopenias. La biopsia de médula ósea siempre debe estudiarse para certificar la remisión completa.

Estudios complementarios

Se recomienda:

- β_2 microglobulina, LDH, Coombs directa, proteinograma electroforético con cuantificación de inmunoglobulinas y crioglobulinas.
- Serología HIV, hepatitis B, C, CMV: en casos de riesgo epidemiológico y al momento del tratamiento.
- Considerar embarazo y fertilidad.

Factores pronósticos:

- Marcadores inmunofenotípicos de pronóstico: se recomienda el uso de CD38. La marcación de CD49d y ZAP70 son opcionales. Se considera de mal pronóstico cuando el paciente tiene más de un 30% de células leucémicas que expresan CD38 y/o CD49d, o más de un 20% ZAP70.
- FISH (*Fluorescence in situ hybridization*) para rearrreglos genómicos de importancia pronóstica.
 - Se recomienda FISH para delección (del) 17p13 como mandatorio antes de iniciar tratamiento, inicial o de una recaída.
 - El punto de corte para del 17p es 6%. La presencia de mutación de p53 tiene igual valor pronóstico y pueden encontrarse positividad en ausencia del 17p.
 - Del 17 sin progresión de enfermedad no es indicación de tratamiento.
 - La delección 13q14 como única anomalía es de buen pronóstico, excepto que el clon supere el 70%, donde adquiere valor pronóstico desfavorable.

Valor pronóstico de las alteraciones genéticas

Pronóstico		
Favorable	Intermedio	Adverso
del13q14 como única anomalía (clon $<70\%$)	Cariotipo y FISH normal	del 11q22
	Trisomía 12	del 17p13 (clon $>20\%$)
		Cariotipo complejo

- El estado mutacional de IGVH permite definir dos grupos de pacientes: IGVH mutado (M) ($<98\%$ de homología respecto de la línea germinal) asociado a buen pronóstico, y no mutado (NM) ($\geq 98\%$ de homología) relacionado a mal pronóstico (estadísticamente significativo en estadios Binet A). Los pacientes con LLC NM se asocian a una menor supervivencia global y un mayor riesgo de recaída después del tratamiento, incluyendo el trasplante de células hematopoyéticas.
- Biopsia ganglionar: en el caso de adenopatías que aumentaran rápidamente en un paciente con LLC conocida, para evaluar la posible transformación a un linfoma de alto grado (síndrome de Richter). En esta situación puede ser de utilidad el PET para definir la adenopatía a biopsiar, teniendo en cuenta que las de mayor rédito diagnóstico presentan SUV superior a 10.
- Deficiencia de vitamina D: se asoció con un menor tiempo de inicio del tratamiento y una tendencia

hacia una menor supervivencia. Es aconsejable suplementar a los pacientes con dosaje de Vitamina D inferior a 30.

Puede tener valor pronóstico independiente.

Estadificación

Son de uso común el sistema de Rai (Estados Unidos) y el de Binet (Europa). Debido a su amplio uso, el sistema de Rai-Sawitsky se describe en primer lugar, seguido por el de Binet.

Estadio RAI	Riesgo	
0	Bajo	Linfocitosis en la sangre y en la médula solamente
I	Intermedio	Linfocitosis con adenomegalia en cualquier sitio
II		Linfocitosis con esplenomegalia y/o hepatomegalia con o sin adenomegalia.
III	Alto	Linfocitosis con anemia relacionada con la enfermedad (Hb<11 g/dL)
IV		Linfocitosis con trombocitopenia (<100 x 10 ⁹ /L) relacionada con la enfermedad

Estadio Binet	
A	Hemoglobina >10 g/dL, plaquetas >100.000/μL y menos de 3 áreas ganglionares afectadas*.
B	3 o más áreas ganglionares afectadas* con hemoglobina y plaquetas como en A
C	Hemoglobina <10 g/dL, plaquetas <100.000/μL o ambas cosas.

* *Ganglios linfáticos de cabeza y cuello (sitios múltiples cuentan como un área), los ganglios linfáticos de la axila (uni o bilaterales cuenta como un área), los ganglios linfáticos inguinales (uni o bilaterales cuentan como un área), esplenomegalia y hepatomegalia (un área cada uno).*

Actualmente se desarrolló una clasificación que combina los estadios clínicos y variables biológicas que permite una mejor definición del pronóstico del paciente.

CLL-IPI

Variables a considerar		
del 17p13, o mutación TP53		4 puntos
Estado mutacional IGVH β2 microglobulina	No mutada	2 puntos
	3.5 mg/dl	2 puntos
Estadio clínico	Binet B-C; RAI 3-4	1 punto
Edad	> 65 años	1 punto

Grupo de riesgo	Puntaje	Sobrevida a 5 años (%)
Bajo	0-1	93.2
Intermedio	2-3	79.4
Alto	4-6	63.6
Muy alto	7-10	23.3

Tratamiento

Decisión de tratamiento

En el momento del diagnóstico la mayoría (2/3) de los pacientes con LLC no necesitan tratamiento. Lo requerirán ante la presencia de síntomas y/o la evidencia de progresión caracterizada por:

- Pérdida de peso de más del 10% en 6 meses.
- Fatiga, fiebre de más de 2 semanas no relacionada con otra condición y atribuible a la leucemia.
- Diaforesis nocturna por más de 1 mes y que llame la atención del paciente.
- Anemia y/o trombocitopenia por insuficiencia medular progresiva.
- Anemia y/o trombocitopenia autoinmunes que sean refractarias a tratamientos útiles en eventos inmunes (corticoides, inmunosupresores, anti CD20).
- Cualquier otro proceso auto inmune que genere déficit orgánico (nefropatía autoinmune, neuropatía desmielinizante, etc.)
- Esplenomegalia progresiva o sintomática o más de 6 cm por debajo del reborde costal.
- Infiltración en órganos no linfoides y si se presenta con síntomas relacionados.
- Linfadenopatía > a 10 cm o adenomegalia sintomática progresiva.
- Linfocitosis progresiva, un aumento >50% en 2 meses o un tiempo de duplicación <6 meses en pacientes con linfocitos > 30.000/ul acompañado de síntomas.
- Transformación maligna (S. de Richter, L. prolinfocítica).
- No es indicación de tratamiento antileucémico la hipogammaglobulinemia o la presencia de componente monoclonal, salvo la reposición de gammaglobulina intravenosa en infecciones recurrentes.

Los pacientes con Rai de riesgo bajo o Binet A sólo requieren un seguimiento cada 3 meses el primer año y luego bianual. En múltiples estudios y meta-análisis, el inicio temprano de la quimioterapia no ha demostrado beneficio, y podría aumentar la morbilidad en la LLC. Sólo puede considerarse en ensayos clínicos. Los pacientes no mutados y/o con del 17p deben seguirse con mayor frecuencia ya que presentan alto riesgo de progresión.

El tratamiento de la LLC originalmente estuvo sólo dirigido a paliar los síntomas. El uso de regímenes combinados con mayor capacidad de erradicar células leucémicas ha logrado que más del 50% de los pacientes alcancen remisión y que tengan una supervivencia libre de tratamiento >5 años. El objetivo actual de tratamiento es alcanzar respuesta clínica completa. Los pacientes que logran obtener enfermedad mínima residual negativa presentan remisiones más prolongadas y una mayor tasa de supervivencia, sin embargo no está recomendado intensificar el tratamiento con el objetivo de alcanzar la EMR negativa.

La medición de esta última no está aún estandarizada, existen dos métodos analíticos:

A) Aso IgH -RQ PCR

B) Citometría de flujo. Sensibilidad 10⁻⁴ (0,01%)

Se recomienda el estudio de EMR en SP primero y, si resultara negativo, debería continuarse en MO.

Elección del tratamiento

Debe realizarse en base a los siguientes parámetros:

- del17p13, mutación TP53, del11q22.
- **Estado mutacional de IGVH.** (MANDATORIO, siempre realizarlo, por única vez)
- Edad y estado funcional del paciente.
- Enfermedades concomitantes.
- Objetivo a alcanzar.
- Expectativas del paciente.

Al elegir el tratamiento debe tenerse en cuenta, no sólo la edad cronológica, sino la edad biológica; una manera de conocer las condiciones físicas del paciente, es con la escala CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*). Hipervínculo: <http://eforms.moffitt.org/cirsgScore.aspx>

Los pacientes se clasifican de acuerdo a su estado funcional en:

- Pacientes con comorbilidades leves o sin ellas y una expectativa de vida normal, candidatos a tratamiento activo (aptos).
- Pacientes con algunas comorbilidades y con una expectativa de vida aceptable en los cuales las decisiones serán individualizadas (poco aptos).
- Pacientes débiles con comorbilidades severas y una expectativa de vida muy corta (no aptos) destinados a tratamientos paliativos pasivos (de soporte) o paliativos activos (drogas).

En la siguiente tabla se resume la evaluación que debe realizarse a cada paciente previo al inicio del tratamiento y definir si es apto para tratamiento intensivo.

Tipos de pacientes por estado psicofísico			
	Características	Descripción general	Objetivo
Apto	ECOG/PS: 0-2. Depuración de creatinina \geq a 70, CIRS \leq a 6.	< 65 años sin comorbilidades	SLP-SG
Poco apto	ECOG/PS: 3-4. Depuración de creatinina $<$ a 70, CIRS $>$ a 6.	> 65 años con alguna comorbilidad.	Respuesta. SLP
Frágil	ECOG/PS: 3-4. Depuración de creatinina $<$ 70 CIRS $>$ 6.	> 65 años con varias comorbilidades o > 75 años con alguna comorbilidad.	Calidad de vida.

Tratamiento de primera línea

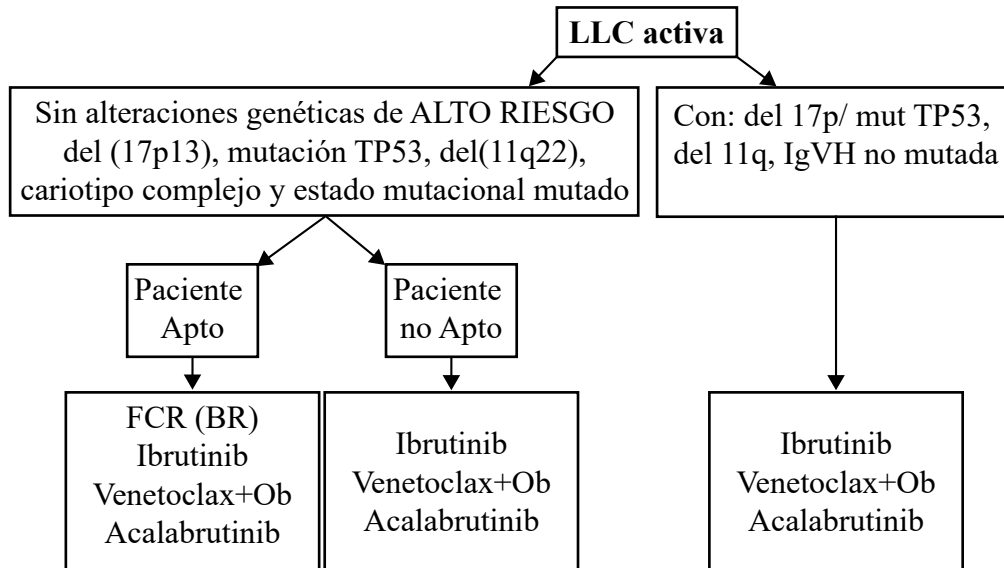
LLC: SIN alteraciones genéticas de ALTO RIESGO

(mutación TP53, del17p13, del11q22, cariotipo complejo) e IGHV mutado

- Pacientes con buen estado funcional (aptos).
 1. Fludarabina, ciclofosfamida, rituximab en pacientes menores de 65 años, con IGVH mutada y ClCr $>$ 70 ml/min. Existe la posibilidad de SLP muy prolongada entre los que alcancen EMR negativa.
 2. Bendamustina/rituximab, en pacientes mayores de 65 años. (Considerar que las respuestas no son tan prolongadas como en el caso anterior)
 3. En todos los casos considerar:
 - ibrutinib,
 - venetoclax + obinutuzumab,
 - acalabrutib.*
- Pacientes $>$ 65 - 70 años o con comorbilidades, no aptos para tolerar análogos de purina (tener en cuenta tipo de comorbilidades, objetivo terapéutico y eventos adversos)
 - Ibrutinib,
 - venetoclax + obinutuzumab,
 - acalabrutib.*

LLC: CON del17p13/ mut TP53, del11q22, IGVH no mutada

- Pacientes con buen estado funcional
 1. Ibrutinib, venetoclax + obinutuzumab o acalabrutib.*
 2. Considerar estudios para eventual trasplante alogénico en pacientes clínicamente aptos



Tratamiento de segunda línea para enfermedad sintomática o avanzada

Considerar los siguientes factores:

- Momento de la progresión desde el primer tratamiento: antes de los 6 meses (refratariedad), entre los 6 meses y los 3 años o después de los 3 años.
- Tipo de tratamiento previo.
- Estado mutacional, del17p13/mutación TP53.
- Estado psico-físico y preferencias del paciente.
- Accesibilidad, aprobaciones regulatorias regionales y perfil de seguridad de los nuevos agentes.
- Analizar la posibilidad de ingreso a estudio clínico.

En pacientes recaídos a inmunoterapia

Ibrutinib
Venetoclax + rituximab
Acalabrutinib*

En pacientes recaídos a inhibidores del BTK:

Venetoclax + rituximab
Idelalisib rituximab en caso de contraindicaciones para venetoclax
Considerar trasplante alogénico de médula ósea *

En pacientes intolerantes y no refractarios a ibrutinib se puede considerar acalabrutinib.

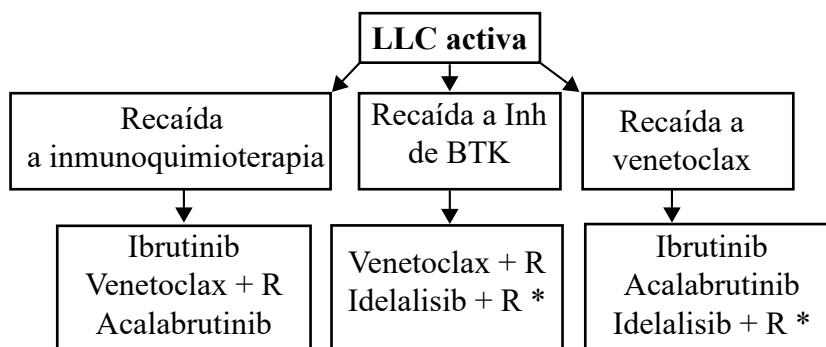
En pacientes recaídos a venetoclax:

Ibrutinib
Acalabrutinib
Idelalisib rituximab en caso de contraindicaciones para los anteriores
Considerar trasplante alogénico de médula ósea *

En pacientes con recaída prolongada luego de venetoclax se puede considerar un nuevo régimen con el anterior.

*En todos los casos el orden de escritura no implica preferencia, sino cronología de aprobaciones. La elección entre drogas diana se basa en la experiencia del profesional, preferencias del paciente y principalmente sus comorbilidades. Los tratamientos que incluyen quimio inmunoterapia se asocian a toxicidad hematológica y mayor frecuencia de 2as. neoplasias

Algoritmo terapéutico en recaída



* Se reserva para recaída a Inh BTK y venetoclax

Al utilizar venetoclax deben respetarse estrictamente las pautas de administración para evitar el síndrome de lisis tumoral. Se deberá clasificar al paciente de acuerdo al riesgo de lisis tumoral y para los pacientes de alto riesgo de lisis tumoral o con depuración de creatinina <80 ml/min y riesgo intermedio de lisis tumoral internarlo para las primeras dosis de 20 mg y 50 mg de venetoclax.

Riesgo de lisis tumoral y manejo del venetoclax

Carga tumoral	Profilaxis	Monitoreo laboratorio de lisis
Riesgo bajo Ganglios <5 cm y Recuento absoluto de linfocitos <25 x 10 ⁹ /L	Hidratación oral (1.5-2 L) Alopurinol oral	Ambulatorio - Pre-dosis a las 6 a 8 hs y a las 24 horas de las dosis de 20 mg y 50 mg - Pre-dosis en las subsiguientes escaladas
Riesgo mediano Ganglios entre 5 cm y < 10 cm o Recuento absoluto de linfocitos >25 x 10 ⁹ /L	Hidratación oral (1.5-2 L) y considerar hidratación adicional EV Alopurinol oral	Ambulatorio - Predosis a las 6 a 8 hs y a las 24 horas de las dosis de 20 mg y 50 mg - Pre-dosis en las subsiguientes escaladas
Riesgo alto Ganglios entre >10 cm o Recuento absoluto de linfocitos >25 x 10 ⁹ /L con ganglios > 5 cm	Hidratación oral (1.5-2 L) e hidratación adicional EV (150-200 mL/h de acuerdo a tolerancia) Alopurinol oral Si el ácido úrico basal es alto considerar rasburicasa	Hospitalizado - Pre-dosis a las 4, 8, 12 y 24 horas con las dosis de 20 mg y 50 mg Ambulatorio con subsiguientes dosis - Pre dosis a las 6 a 8 hs y a las 24 horas

Criterios de respuesta:

	Parámetro	Remisión completa	Remisión parcial	Enfermedad progresiva
Grupo A Criterios de carga tumoral	Linfadenopatía	Ninguna < 1,5 cm	≥ 50%	≥ 50%
	Hepatomegalia	Ausente	≥ 50%	≥ 50%
	Esplenomegalia	Ausente o menor a 13 cm	≥ 50%	≥ 50%
	Médula ósea	Normocelular <30% linfocitos, sin nódulos linfoides. Si es hipocelular: RC con insuficiente recuperación hematopoyética.	50% reducción del infiltrado o nódulos linfoides persistentes.	
	Linfocitos en sangre	<4000/ul	≥ 50% del basal	≥ 50% del basal

Grupo B Criterios de función hematopoyética	Parámetro	Remisión completa	Remisión parcial	Enfermedad progresiva
	Recuento de plaquetas	> 100000/μL	> 100000/μL o ≥ 50% del basal	≥ 50% del basal
	Hemoglobina (sin EPO)	> 11g/dL	> 11g/dL o ≥ 50% del basal	≥ 2 g/dL del basal
	Neutrófilos (sin G-CSF)	> 1500/ μL	> 1500/ μL o ≥ 50% del basal	

Debe tenerse en cuenta en los pacientes que reciben ibrutinib e inhibidores de tirosina quinasa, la situación de linfocitosis inicial que producen estos medicamentos, no significa progresión de la enfermedad.

Trasplante de médula ósea

La determinación de la elegibilidad de trasplante debe hacerse en base a evaluación de riesgos y beneficios, teniendo en cuenta las necesidades y deseos del paciente. Depende del tipo de trasplante (allogénico relacionado y no relacionado) y el régimen de acondicionamiento (mieloablativo y no mieloablativo). Son considerados elegibles para trasplante allogénico no mieloablativo si tienen <65 años de edad, funcionalidad hepática, cardíaca y renal normales, y un buen estado funcional (ECOG 0 o 1). Para el trasplante allogénico mieloablativo, la elegibilidad es más restrictiva, ya que los pacientes deberían tener <55 años de edad. El autoTMO no es superior al tratamiento convencional en LLC.

* AloTMO es un tratamiento potencialmente curativo aún en pacientes con LLC de alto riesgo.

El aloTMO es más efectivo cuando se lo realiza precozmente antes de la quimio-resistencia y previo a otras toxicidades.

* Además del riesgo dado por la enfermedad, los riesgos asociados al paciente, como edad y comorbilidades, deben ser considerados al momento de la decisión del TMO. Se recomienda estudio de inmunofenotipo en familiares relacionados de pacientes en plan de aloTMO (probabilidad de linfocitosis monoclonal desconocida).

Complicaciones infecciosas de la LLC

Los pacientes tienen mayor predisposición a padecer enfermedades infecciosas por incompetencia inmunológica de linfocitos B, T, NK, neutropenia e hipogammaglobulinemia, y es la principal causa de mortalidad y morbilidad.

Profilaxis antibiótica/antiviral

No hay indicaciones estándar para la profilaxis antimicrobiana en pacientes con LLC, y en general las recomendaciones derivan de observaciones de los ensayos clínicos e informes anecdóticos.

Se recomienda profilaxis antibiótica y antiviral en regímenes con análogos de purinas y esteroides para *Pneumocystis carinii* (PC)/*jirovecii* con sulfametoxazol-trimetoprim durante 1 año o el período que tenga linfocitopenia CD4 (<250/mm³).

También se recomienda profilaxis para PCP y vigilar la reactivación del CMV en caso de tratamiento con idelalisib rituximab.

De menor valor es la administración de aciclovir/valaciclovir en la profilaxis para herpes.

Profilaxis con gammaglobulina

La presencia de hipogammaglobulinemia severa (<400 mg/dl) asociada a infección que requiera tratamiento ATB sistémico o infecciones a repetición con tratamientos ATB orales justifica el tratamiento de reemplazo con gammaglobulina polivalente 20 a 25 gramos mensuales o ajustar la dosis e intervalo para mantener >500 mg/dl de IgG. En los pacientes con deficiencia de IgM o IgA se sugiere utilizar reemplazo con gammaglobulina que contengan IgM e IgA.

Vacunaciones

Las vacunaciones antineumocócica cada 5 años y antigripal polivalente anual son recomendadas en LLC. Se contraindica el uso de vacunas con microorganismos atenuados virales y bacterianos. Los pacientes sometidos a esplenectomía se deben vacunar, por lo menos con 1 semana de antelación, contra Neumococo, Haemophilus y Neisseria meningitidis. Vacunación para Herpes Zoster en mayores de 50 años.

Shingrix® surge de una combinación de un antígeno de superficie viral llamado glicoproteína E (gE) y un adyuvante conocido como AS01B, destinado a generar una respuesta inmune fuerte y duradera que puede ayudar a superar la disminución de la inmunidad en los adultos mayores.

Esta vacuna está indicada para su uso en adultos a partir de los 50 años. El esquema consiste en dos dosis separadas por un intervalo de entre 2 y 6 meses administrados por vía intramuscular. Además de la alta eficacia, esta vacuna resulta muy atractiva porque puede ser usada en personas con inmunocompromiso, población con mayor riesgo de presentar herpes zóster, dado que contiene partículas de virus inactivado a diferencia de Zostavax® que contiene virus vivo atenuado.

Serología para hepatitis cuando se haga tratamiento con anti CD20

Enfermedades autoinmunes asociadas

Son frecuentes la AHAI (anemia hemolítica autoinmune) y TPI (trombocitopenia inmune). La AHAI asociada a LLC puede ser “espontánea” o inducida por fármacos. En su evolución, más del 25% de los pacientes tienen prueba de Coombs directa positiva, pero sólo un número menor desarrolla AHAI. El descenso de Hb, aumento de LDH, reticulocitos y bilirrubina y la disminución de haptoglobina son elementos de diagnóstico. El tratamiento se basa en corticoides:

Prednisona (1 mg/kg/día vía oral) o metilprednisolona en casos severos (EV 1 g/día por 3 días) o IgG endovenosa (0,4 mg/kg/día por 5 días). En pacientes que no responden a corticoides las opciones son: rituximab, esplenectomía o tratamiento de la enfermedad.

Típicamente la AHAI inducida por fármacos puede ocurrir durante o después de la exposición a fludarabina (la asociación de fludarabina y ciclofosfamida pareciera disminuir el riesgo) y con menor frecuencia a otros fármacos, y puede ser grave. Se la relaciona a la disminución de los linfocitos T reguladores (TREGS) producida por las drogas antineoplásicas. Responde a los esteroides, pero sólo la mitad de los pacientes permanecen en remisión cuando se suspende la inmunosupresión.

En cuanto al tratamiento de la TPI es el mismo que para los casos espontáneos, la mitad responde a la corticoterapia, IG EV y un número importante tiene además AHAI (síndrome de Evans). En recaídos y refractarios la esplenectomía y rituximab pueden ser efectivos.

El uso de trombopoyéticos puede ser de utilidad.

Otros desórdenes más raros (< 1%), aplasia pura eritroide, granulocitopenia autoinmune, son tratados con ciclosporina A.

Transformación maligna

LLC en transformación prolinfocítica

La sufren una pequeña proporción de pacientes con LLC (incremento de prolinfocitos en SP entre 11%-54%) y debe distinguirse de la leucemia prolinfocítica B (entidad clínica que se caracteriza por un aumento mayor al 55% de prolinfocitos).

Síndrome de Richter (SR)

Se trata de la aparición de un linfoma agresivo en un paciente con LLC, se ve en el 3-10% de los casos y habitualmente se trata de un linfoma difuso de células grandes B, rara vez de un linfoma Hodgkin y hay casos raros descritos con LNH-T. Los síntomas comunes son la pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de masa muscular y el aumento de hepatoesplenomegalia y linfadenopatías asimétricas. Considerarlo además cuando hay un incremento de la LDH sin otra causa que lo justifique.

El PET-TC puede ser utilizado para el diagnóstico precoz de SR. Debe realizarse una biopsia guiada por PET en aquella adenopatía más hipercaptante, siempre y cuando supere un SUV de 5, de ser menor el SUV puede considerarse que dicha adenopatía se debe a la LLC de base. El SR puede estar relacionado con la transformación maligna del clon LLC o ser una segunda neoplasia. En los casos no relacionados a la LLC la variante más común es la centro-germinal y suelen responder a R-CHOP. En los casos relacionados a la LLC, suelen corresponder a la variante ABC siendo estos últimos de peor pronóstico. Para distinguir un SR relacionado a la LLC de base vs el no relacionado debe realizarse rearrreglo (secuenciación) del gen *IGVH*, siendo esto muy relevante para decidir un tratamiento debido al pronóstico diferente. Con esquemas más intensivos que RCHOP, si bien pueden tener mejor respuesta, la sobrevida no es diferente debido a la toxicidad. Se recomienda R-CHOP como esquema de inducción, y valorar en pacientes aptos con bajo riesgo de toxicidad intensificar el esquema de inducción por ej. a R-DAEPOCH. En el SR clonalmente relacionado a la LLC debe consolidarse el tratamiento con un trasplante de CPH, si el paciente tiene donante y es apto como primera opción un trasplante alogénico, y si no tiene donante o no es apto para un trasplante alogénico considerar el trasplante autólogo de CPH. El SR no relacionado clonalmente a la LLC de base no requiere consolidación con trasplante si logra remisión completa. Para segunda línea considerar esquemas como R-DHAP, RESHAP, o esquemas con venetoclax.

Si la transformación correspondiera a Hodgkin debe ser tratado como tal.

Medicina transfusional y hemaféresis

- Las transfusiones de hemoderivados deberán ser irradiadas y leucodeplecionadas, sobre todo en los pacientes que reciben o recibieron tratamiento con análogos de purinas.

La hiperleucocitosis, complicación extremadamente rara puede producir un síndrome de hiperviscosidad con alteración de la función del sistema nervioso central y/o insuficiencia respiratoria. No transfundir eritrocitos a menos que la Hb presente valores de riesgo para el paciente. Podrían ser necesarios la leucoaféresis, prednisona, uricosúricos y quimioterapia.

Esplenectomía

La esplenectomía puede realizarse en cualquier momento de la evolución de la enfermedad en pacientes con anemia y/o trombocitopenia refractarias. La esplenomegalia sintomática que persiste a pesar del tratamiento con quimio/inmunoterapia es otra de las indicaciones.

Se observan mejoras sustanciales en los valores de hemoglobina y plaquetas en hasta el 90% de los pacientes sometidos a esplenectomía. Se deben vacunar por lo menos con 1 semana de antelación contra Neumococo, Haemophilus y Neisseria meningitidis.

Radioterapia

La radioterapia debe ser considerada para pacientes en los que la quimio/inmunoterapia ha sido ineficaz o está contraindicada y puede proporcionar paliación eficaz en los casos con linfadenopatías o esplenomegalia voluminosa sintomática. Dosis bajas de radioterapia (200-600 cGy) pueden ser eficaces en esta situación y una dosis más alta (3000 cGy) se puede administrar en la transformación (S. de Richter).

Esquemas terapéuticos

Fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR)

Fludarabina: 25 mg/m²/día IV en bolo lento, días 2 a 4 1er. ciclo; días 1 a 3 ciclos 2° a 6° ciclo; cada 4 semanas.

Ciclofosfamida: 250 mg/m² IV diluidos en 500 cc de D 5% a pasar en 30 minutos. Días 2 a 4 1er. ciclo; días 1 a 3 ciclos 2° a 6°; cada 4 semanas.

Rituximab: 1° ciclo: 375 mg/m² día 1, ciclos 2° a 6°: 500 mg/m² en infusión IV lenta, cada 4 semanas. Una hora antes 1 gr de paracetamol y 30 mg de difenhidramina y 100 mg de metilprednisona.

Bactrim forte: (sulfametoxazol-trimetoprim 800-160 mg) 1 comprimido 3 días a la semana (profilaxis PC).

Bendamustina (más rituximab)

Bendamustina 90 mg/m² (en pacientes sin tratamiento previo) o 70 mg/m² (en segunda línea): días 1 y 2 cada 28 días por 6 ciclos. Es recomendable en el primer ciclo reducir la dosis en un 20%.

Rituximab 375 mg/m² ciclo 1°, 500 mg/m² ciclos 2° a 6°, por 6 ciclos cada 28 días.

Ibrutinib 420 mg (tres cápsulas de 140 mg) vía oral diaria, hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

Acalabrutinib 100 mg cada 12 hs vía oral diaria, hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

Venetoclax + rituximab: venetoclax 400 mg vía oral diario, luego del mes de ascenso paulatino de dosis, hasta 2 años y rituximab 375 mg/m² intravenoso el día 1 del 2do. mes de tratamiento y luego 500 mg/m² desde ciclo 2 al 6 una vez cada 28 días.

Venetoclax + obinutuzumab: obinutuzumab intravenoso por 6 ciclos iniciando día 1 con 100 mg y día 2 con 900 mg, seguido de 1000 mg día 8 y 15 del ciclo 1 y día 1 de los ciclos 2 a 6 cada 28 días. Venetoclax vía oral diario desde día 22 del ciclo 1, con ascenso habitual y paulatino de dosis (*rump up*) hasta 400 mg/día durante 1 año.

Idelalisib rituximab: idelalisib 150 mg cada 12 hs vía oral, rituximab endovenoso 375 mg/m² seguido por 500 mg/m² cada 2 semanas por 4 dosis y luego cada 4 semanas por 3 dosis para un total de 8 infusiones.

Ante la frecuencia de segundas neoplasias no linfoides asociadas a LLC se aconseja en mayores de 60 años: examen dermatológico con dermatoscopia una vez al año, VCC, Rx de tórax y examen de mamas de acuerdo a grupo de riesgo

Conclusión: puntos claves de actualización 2021

- Las clasificaciones de Rai y Binet se siguen utilizando
- Factores pronósticos consolidados en numerosos estudios prospectivos:
 - ✓ Estado mutacional de IGVH
 - ✓ β2 microglobulina sérica
 - ✓ Del 17p/Mut *TP53*
 - ✓ Cariotipo complejo
- El uso de índices es conveniente en estudios clínicos.
- Evaluación de respuesta
 - Es posible bajo terapias continuas
 - Linfocitosis no siempre es signo de progresión
 - El valor de EMR como punto final es importante PERO NO MANDATORIO

Bibliografía

- Mauro FR, Giammartini E, Gentile M et al. Clinical features and outcome of familial chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2006; 9:1117-1120.
- The international CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL-IPI): a meta analysis of individual patient data. *The Lancet Oncol*. 2016; s1470-s2046.
- Bezares R, Ledesma IL, Solessi M et al. Análisis del valor de la vitamina D como factor pronóstico en Leucemia linfática crónica. Posible implicancia terapéutica. *Hematología*. 2012; 16: 79-85.
- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 371: 213-23.
- Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975; 46: 219-234.
- Binet J, Leporrier M, Dighiero G et al. A clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia: prognostic significance. *Cancer*. 1977; 40: 855-864.
- Bottcher S, Ritgen M, Fischer K et al. Minimal Residual Disease Quantification Is an Independent Predictor of Progression-Free and Overall Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multivariate Analysis From the Randomized GCLLSG CLL8 Trial. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 980-988.
- Robak T, Dmoszynska A, Solal-Cliigny P et al. Rituximab Plus Fludarabine and Cyclophosphamide Prolongs Progression-Free Survival Compared With Fludarabine and Cyclophosphamide Alone in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 1756-1765.
- Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine in Combination With Rituximab for Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 3209-3216.
- Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol*. 2012; 159: 67-77.
- Hillmen P, Gribben JG, Follows GA et al. Rituximab Plus Chlorambucil In Patients with CD20-Positive B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Final Response Analysis of An Open-Label Phase II Study. *ASH Annual Meeting Abstracts 2010*; 116: 697.
- Goede V, Fischer K, Busch R et al. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. *Leukemia*. 2013; 27: 1172-1174.
- Campo E, Cymbalista F, Ghia P et al. TP53 aberrations in chronic lymphocytic leukemia: an overview of the clinical implications of improved diagnostics. *Haematologica*. 2018; 103: 1956-1968.
- Furman RR, Sharman JP, Coutre SE. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 370: 997-1007.
- Dreger P, Corradini P, Kimby E et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2006; 21: 12-17.
- Stilgenbauer S, Eichhorst B, MD, Schetelig J et al, Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicenter, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncol*. 2016; 17:768-778.
- Young J-AH. Epidemiology and Management of Infectious Complications in Contemporary Management of Chronic Leukemias. *Infectious Disorders - Drug Targets (Formerly Current Drug Targets Infectious Disorders)*. 2011; 11: 3-10.
- Hodgson K, Ferrer G, Pereira A, Moreno C, Montserrat E. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment. *Br J Haematol*. 2011; 154: 14-22.
- Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol*. 2019; 94: 1266-1287.
- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 371: 213-223.
- Burger JA, Tedeschi A, Barr PM et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2425-2437.
- 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.
- Moreno C, Greil R, Demirkan F et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 43-56.
 - Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2019; 380:2225-2236.
 - Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2019; 381: 432-443.
 - Byrd JC, Harrington B, O'Brien S et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374: 323-332.
 - Sharman JP, Egyed M, Jurczak W et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020; 395: 1278-1291.
 - Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1107-1120.
 - Paolo Ghia et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020; 38: 2849-2861.
 - Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014;370: 997-1007.
 - Condoluci A et al. Richter Syndrome. *Curr Oncol Rep*2021; 23: 26.

Leucemia de células vellosas (LCV)



Índice

Definición y epidemiología. Clínica y diagnóstico. Morfología. Diagnósticos diferenciales ...	465
Inmunofenotipo. Histología del bazo. Patogenia. Origen de las células patológicas	465
LCV variante.....	466
Estudios moleculares. Tratamiento. Definición de respuesta.....	466
Papel del interferón. Esplenectomía	467

Abreviaturas:

AHAI	anemia hemolítica autoinmune
BTK	tirosina quinasa de Bruton
LCV	leucemia de células vellosas
TPI	trombocitopenia inmune
TRAP	fosfatasa ácida tartrato resistente

Leucemia de células vellosas (LCV)

Definición y epidemiología. Es una neoplasia linfoide infrecuente caracterizada por una acumulación de linfocitos B anormales, originalmente descrita como reticuloendoteliosis leucémica y su caracterización avanzó por Bertha Bouroncle en 1958. Su nombre común fue acuñado en 1966 y deriva de la apariencia microscópica “peluda” de las células B malignas. Constituye aproximadamente el 2% de todas las leucemias linfoides. La incidencia en Estados Unidos, en hombres y mujeres, es de 3/millón y 0,6/millón, respectivamente.

Clínica y diagnóstico. La anomalía más frecuente es la pancitopenia, que se asocia particularmente a monocitopenia. En algunas oportunidades el recuento de linfocitos puede ser elevado. El 80-90% de los pacientes presentan esplenomegalia, que puede ser masiva. La linfadenopatía periférica es poco frecuente (<5% de los pacientes), pero pueden tener más frecuentemente linfadenopatía abdominal en la tomografía computada. Como antecedentes figuran infecciones, tendencia hemorrágica y síntomas constitucionales B. La edad mediana al diagnóstico es de 50 años, y no son infrecuentes los casos en menores de 40 años con iguales características clínicas y evolutivas. Ocasionalmente existe enfermedad extramedular/esplénica. Pueden ocurrir complicaciones esqueléticas como consecuencia de LCV, con una incidencia del 3%. Las lesiones líticas afectan generalmente el fémur proximal. Algunas afecciones autoinmunes como anemia hemolítica autoinmune, Sjögren y sarcoidosis son más frecuentes.

Morfología. En sangre o médula ósea se observan células linfoides grandes (duplica el tamaño de un linfocito de LLC) con citoplasma amplio y proyecciones similares a pelos aproximadamente en el 85% de los casos. Como la aspiración de MO es efectiva sólo en el 10% (aspirado seco), la biopsia de MO se hace indispensable.

Diagnósticos diferenciales. Comprende varios tipos de anemia, incluyendo mieloptisis y anemia aplásica, síndrome mielodisplásico hipoplásico, leucemia linfocítica crónica atípica, leucemia prolinfocítica B y mielofibrosis idiopática.

Inmunofenotipo de sangre periférica/médula ósea y tejidos. Es posible confirmar el diagnóstico de LCV mediante la citometría de flujo con positividad para CD19, CD20 (intenso), CD22, **CD11c**, **CD25**, **CD103**, **CD123**, FMC7 y CD 200 (intenso); negatividad para CD5, CD23 y CD10, y fuerte expresión de las Smlg (κ o λ). Especialmente la positividad de al menos tres de los cuatro destacados se considera de alto valor diagnóstico.

Los rasgos fenotípicos del tricoleucocito son altamente característicos, no planteándose habitualmente grandes problemas en el diagnóstico diferencial entre la LCV y otros SLPC-B. Así, el tricoleucocito muestra características de dispersiones frontal (FSC) y lateral (SSC) de luz anormalmente elevadas, reactividad elevada para los antígenos CD25, CD103, LAIR-1 (CD305), CD123, y CD200 junto a sobreexpresión de los marcadores CD72, CD11c, CD19, CD20 y CD22.

Aunque el tricoleucocito generalmente carece de reactividad para CD5 y CD10, la expresión de CD10 ha sido reportada en un 10-20% de los casos y la de CD5 en un 0-2%. Si bien generalmente expresan sIgM y/o sIgD.

Histología de la médula ósea: muestra un infiltrado intersticial linfoide con células con abundante citoplasma y núcleos dispersos lo que da un aspecto característico. Hay aumento marcado de la fibrosis reticulínica. En biopsia, la marcación es intensa para CD20 y el DBA44. La anexina 1 es uno de los marcadores de tejidos más específicos.

Histología del bazo. Excepcionalmente es necesario efectuar una esplenectomía como método diagnóstico. La histología del bazo muestra infiltración de la pulpa roja con una interrupción de la arquitectura normal de cordones y sinusoides, acompañados por la atrofia de la pulpa blanca. Este patrón es casi único y no se ve en la mayoría de los otros síndromes linfoproliferativos de células B, en los que la pulpa blanca en general se expande.

Patogenia. La insuficiencia de la médula ósea es causada por la acumulación de células vellosas y la fibrosis reticulínica, así como por la producción de TNF-alfa. La esplenomegalia produce secuestro, marginación y destrucción.

Origen de las células patológicas. Tienen características inmunofenotípicas del linfocito B maduro, pero no está claro si provienen de un desarrollo anormal del mismo. La presencia de la mutación BRAF V600E en las células madre hematopoyéticas de los pacientes con LCV sugieren además que las neoplasias malignas linfoides crónicas provienen de células hematopoyéticas aberrantes.

LCV-variante (LCV-v). La OMS separa a esta entidad, aproximadamente el 10% de los casos de LCV, que normalmente se considera una variante agresiva, de peor pronóstico, ya que es resistente a los tratamientos convencionales. Tiene algunas características similares al linfoma esplénico, y se presenta con linfocitosis significativa. Morfológicamente son linfocitos grandes con nucléolos y con una distribución desigual de las vellosidades y con pronunciadas proyecciones. Presentan esplenomegalia, sin citopenias ni monocitopenia. La médula ósea suele ser fácilmente aspirable por la poca fibrosis reticulínica. La histología, tanto de la médula ósea como del bazo, es similar a la LCV. Pero en LCV-v las células patológicas no expresan de CD25 (receptor de IL-2, alfa) y baja intensidad de CD103, mientras que CD11c, CD20 y CD22 por lo general permanecen positivos con la persistencia de la restricción de la cadena liviana. Además, la anexina A1 se reportó negativa en 100% de los casos. No posee la mutación BRAF y se ha identificado a la variante molecular VH4-34 por ser menos sensible a la quimioterapia. Actualmente, tiende a considerarse una enfermedad distinta de la LCV clásica.

Estudios moleculares. A nivel molecular, la LCV clásica (LCVc) se encuentra altamente asociada a la mutación BRAF V600E, considerada un evento genético primario fuertemente implicado en la patogénesis de la enfermedad, así como un muy buen marcador diagnóstico. Dicha mutación no se observa en los pacientes con LCV variante (LCV-v), relacionada a pronóstico adverso. A nivel pronóstico, resulta importante la detección del rearrreglo IGHV4-34, asociado a un curso clínico adverso y respuesta pobre al tratamiento. El mismo está presente con mayor frecuencia en las LCV-v, siendo de baja observación en la LCVc, y no se observa en los casos que tienen la mutación del gen *BRAF*.

Tratamiento. La mayoría de los pacientes requieren terapia para corregir las citopenias y los problemas asociados de anemia, infecciones y sangrado. Si el paciente está asintomático y las citopenias son mínimas, sin embargo, es razonable adoptar una conducta expectante. Pero como el riesgo de infección oportunista en pacientes con neutropenia y monocitopenia es alto, incluso en los pacientes asintomáticos, se aconseja iniciar el tratamiento temprano. En general se indica tratamiento con la declinación de los parámetros hematológicos: hemoglobina menor a 11 gr/dl, plaquetas menos de 100.000/mm³ o menos de 1.000 neutrófilos en recuentos absolutos.

Las principales indicaciones para el tratamiento son:

- citopenias sintomáticas
- esplenomegalia dolorosa.

Primera recomendación terapéutica

Cladribina (hay varios esquemas con resultados similares pero se recomienda el destacado por su practicidad)

0,14 mg / kg en inyecciones SC durante 5 días consecutivos.

0,12 mg / kg en infusión EV de 2 horas durante 5 días consecutivos.

0,12 mg / kg en infusión EV semanal de 2 horas durante 6 semanas consecutivas.

0,10 mg/kg en infusión EV continua durante 7 días consecutivos.

0,14 mg/kg en inyección subcutánea una vez por semana por 5 semanas.

Los pacientes tienen como consecuencia de la enfermedad y del tratamiento, una citopenia aún más marcada durante las 4 a 6 semanas post inducción. Puede administrarse G-CSF (filgrastim) a 300 ug/día o día por medio hasta la resolución de la complicación infecciosa o de la neutropenia.

Definición de respuesta.

Después del tratamiento con cladribina se efectúa el estudio de respuesta con los siguientes criterios:

- Remisión completa (RC): se define como la ausencia de células vellosas de sangre periférica y médula ósea junto con la resolución de organomegalia y citopenias. En la inmunohistoquímica no debe haber agrupación (≥ 3 células) CD20-positivo o DBA44-positivo.
- Remisión parcial (RP): se define como una normalización de las citopenias, junto con una mejora mínima del 50% en ambos, organomegalia e infiltración de médula ósea, sin células vellosas circulantes. Debido a las citopenias secundarias al tratamiento, se debe esperar 4 a 6 meses para evaluar respuesta/enfermedad residual.

La supervivencia libre de recaída en los pacientes que alcanzan una RC es significativamente mayor que en los que alcanzan sólo una RP. En éstos últimos se recomienda un segundo ciclo de cladribina.

Tratamiento de la enfermedad en recaída. En los pacientes con recaídas a más de 2 años se recomienda reutilizar el agente análogo de purina inicial (cladribina en nuestro medio). En las recaídas más cercanas al primer tratamiento se recomienda:

Rituximab 375 mg/m², 6 a 8 dosis semanales, produce más de 80% de respuestas globales y 60% RCs. La reiteración del tratamiento con rituximab ha producido buen número de respuestas. La combinación con análogos de purina ha sido reportada como superior (cerca 100%) pero probablemente más tóxica debido a inmunosupresión.

Papel de interferón alfa. Dados los resultados excelentes obtenidos con el tratamiento con análogos de la purina, el interferón rara vez se utiliza para tratar la LCV. Se limita en la actualidad a los pacientes que presentan pancitopenia grave y para las cuales exista una necesidad urgente de la recuperación del recuento de células más rápidamente. Dosis: 3 millones de unidades 3 veces por semana subcutáneo puede mejorar gradualmente los recuentos y facilitar el uso posterior de los análogos de nucleósidos. No se recomienda como mantenimiento por los numerosos efectos secundarios que repercuten negativamente en la calidad de vida.

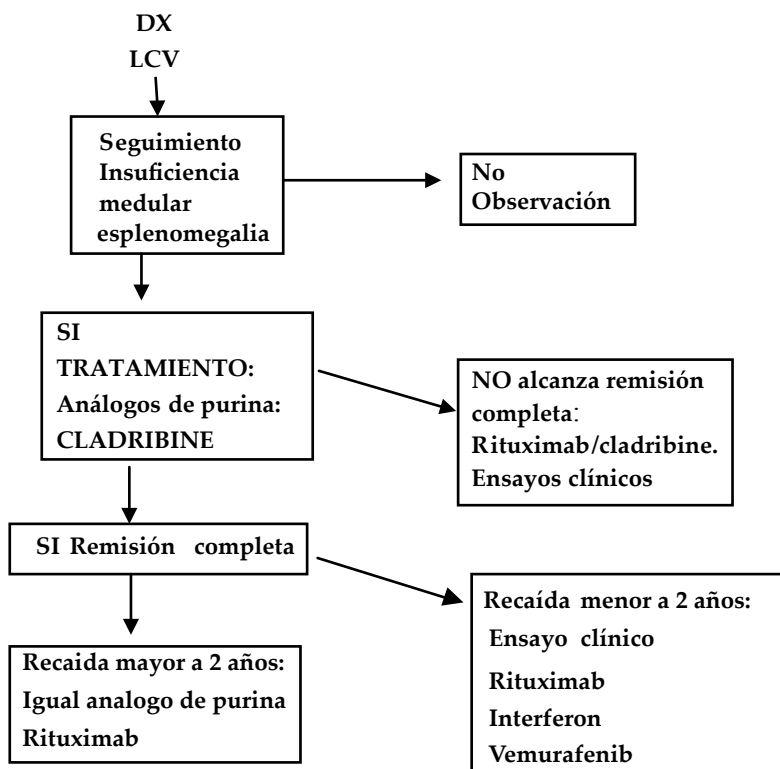
Esplenectomía. Su papel queda actualmente restringido a la persistencia sintomática del bazo después del tratamiento inicial y con control de la enfermedad en médula ósea y sangre periférica. Puede ser utilizada como tratamiento de las citopenias inmunes asociadas (TPI, AHAI).

Opciones terapéuticas para la leucemia de células vellosas en recaída/refractariedad. El tratamiento puede ser difícil debido a la mala tolerancia de la quimioterapia, mayor riesgo de infecciones y eventualmente disminución de la respuesta a la quimioterapia. La identificación de mutaciones BRAF V600E y el papel de quinasa MEK y de la tirosina quinasa aberrante de Bruton (BTK) en la patogénesis de LCV han ayudado a desarrollar nuevas terapias específicas para estos pacientes. Actualmente, las estrategias terapéuticas más prometedoras para la HCL en recaída o refractario incluyen:

- inmuninmunoconjugados recombinantes dirigidas a CD22: moxetumomab pasudotox, en estudios de fase I-II en pacientes recaídos a 2 líneas de tratamiento presentaron respuestas globales de 88% y RC de 64%.
- inhibidores de BRAF: vemurafenib, en dosis de 960 mg 2 veces por día, en 2 estudios demostró una RG entre el 96 y el 100%, con sobrevida global de 91% y sobrevida libre de progresión de 73%. Combinado con rituximab alcanza un 86% de remisiones completas, que es más alto que con vemurafenib solo.
- inhibidores de MEK: trametinib
- inhibidores de quinasa Bruton: ibrutinib logrando RG de 46% y con una sobrevida libre de progresión estimada a 24 meses de 79%.
- bendamustine + rituximab: un estudio con 6 ciclos de bendamustina (70-90 mg/m²) más 2 infusiones de rituximab a 375 mg/m² por ciclo en pacientes con múltiples recaídas mostro una RG del 100% con 50-67% de RC. 50% de los pacientes alcanzaron EMR negativa.

Se aclara que algunos de estos medicamentos no se encuentran disponibles en nuestro país o están aprobados para otras indicaciones.

Se aclara que algunos de estos medicamentos no se encuentran disponibles en nuestro país o están aprobados para otras indicaciones.



Bibliografía

- Summers TA, Jaffe ES. Hairy cell leukemia diagnostic criteria and differential diagnosis. *Leuk Lymphoma*. 2011; 52 Suppl 2: 6-10.
- Else M, Ruchlemer R, Osuji N et al. Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs: a report of 219 patients with a median follow-up of 12.5 years. *Cancer*. 2005; 104: 2442-2448.
- Rosenberg J, Burian C, Waalen J, Saven A. Clinical characteristics and long-term outcome of young hairy cell leukemia patients treated with cladribine: a single-institution series. *Blood*. 2014; 123:177-183.
- Matutes E, Wotherspoon A, Brito-Babapulle V, Catovsky D. The natural history and clinico-pathological features of the variant form of hairy cell leukemia. *Leukemia*. 2001; 15: 184-186.
- Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G et al. BRAF Mutations in Hairy- Cell Leukemia. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2305-2315.
- Chung SS, Kim E, Park JH et al. Hematopoietic stem cell origin of BRAF V600E mutations in hairy cell leukemia. *Sci Transl Med*. 2014; 6: 238ra71.
- Xi L, Arons E, Navarro W et al: Both variant and IGHV4-34-expressing hairy cell leukemia lack the BRAF V600E mutation. *Blood*. 2012; 119: 3330-3332.
- Grever M. How I treat hairy cell leukemia. *Blood*. 2010; 115: 21-28.
- Ravandi F, Jorgensen J, O'Brien S et al. Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukemia. *Blood*. 2006; 107: 4658-4662.
- Jain P, OK CY, Konoplev S et al. Relapsed refractory BRAF-negative, IGHV4-34-positive variant of hairy cell leukemia: A distinct entity? *J Clin Oncol*. 2016; 34: e57-e60.
- Wierda W, Byrd JC, Abramson JS et al. Hairy Cell Leukemia Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15: 1414-1427.
- Thompson P, Ravandi F. How I manage patients with hairy cell leukaemia. *Br J Haematol*. 2017; 177: 543-556.
- Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood*. 2017; 129: 553-556.

- Dong Hy, Weisberg J, Liu Z, Tugulea S. Immunophenotypic analysis of CD30 + B lymphoproliferative disorders: hairy cell leukemia and its mimics. *Am J Clin Pathol.* 2009; 131: 586-595.
- Shao H, C, Calvo KR, Gromborg M et al. Distinguishing hairy cell leukemia variant from hairy cell leukemia: development and validation of diagnostic criteria. *Leuk Res* 2013; 37: 401-409. Distinguishing hairy cell leukemia variant from hairy cell leukemia: development and validation of diagnostic criteria. Shao H, C, Calvo KR, Gromborg M et al. *Leuk Res.* 2013 Apr 37 (4) : 401-409.

Leucemia prolinfocítica B



Índice

Definición y epidemiología. Clínica. Morfología. Inmunofenotipo	473
Genética. Biología molecular. Pronóstico.....	473

Definición y epidemiología

Neoplasia leucémica B compuesta por “prolinfocitos” que en realidad son linfocitos B maduros activados, típicamente con la participación de la sangre periférica, médula ósea y el bazo. Por definición, estos prolinfocitos comprenden más de 55% de las células en la sangre y la médula ósea. Constituyen menos del 1% de las leucemias linfoides. Afecta a individuos mayores, con una edad media de presentación de entre 65 y 70 años. Los hombres y las mujeres parecen estar igualmente afectados. La mayoría de los pacientes tienen origen europeo (caucásico).

Clínica

Es frecuente la hiperleucocitosis (> 100.000/ul) y esplenomegalia masiva; la anemia y trombocitopenia están presentes en aproximadamente el 65 y el 35 por ciento, respectivamente. Los síntomas sistémicos B son comunes. La linfadenopatía periférica es infrecuente. Una proporción pequeña de los pacientes tienen una fase asintomática indolente con enfermedad progresiva franca en meses o años.

Morfología

El prolinfocito B duplica el tamaño de un linfocito de LLC, es de citoplasma redondeado, abundante y levemente basófilo, que debe superar el 55% en sangre periférica (por lo general superior al 90%). La cromatina nuclear es condensada, con un nucléolo central prominente. En las biopsias de MO, el infiltrado es intersticial y nodular con una distribución intertrabecular. En contraste con LLC, no se ven centros de proliferación.

Inmunofenotipo

Las células expresan diversos antígenos pan B con fuerte intensidad (CD20, CD22, CD24, CD79b, y FMC7), y la inmunoglobulina de superficie (IgM o IgM/IgD) se detecta a niveles mucho más altos que en la LLC. La expresión de marcadores, tales como FMC7 y CD11c, sugiere que las células están en una etapa tardía de maduración. La mayoría de los casos son CD23- y CD5-, aunque hasta un 30% puede ser CD5+ y estos casos pueden ser difíciles de diferenciar de linfoma de la zona del manto en fase leucémica.

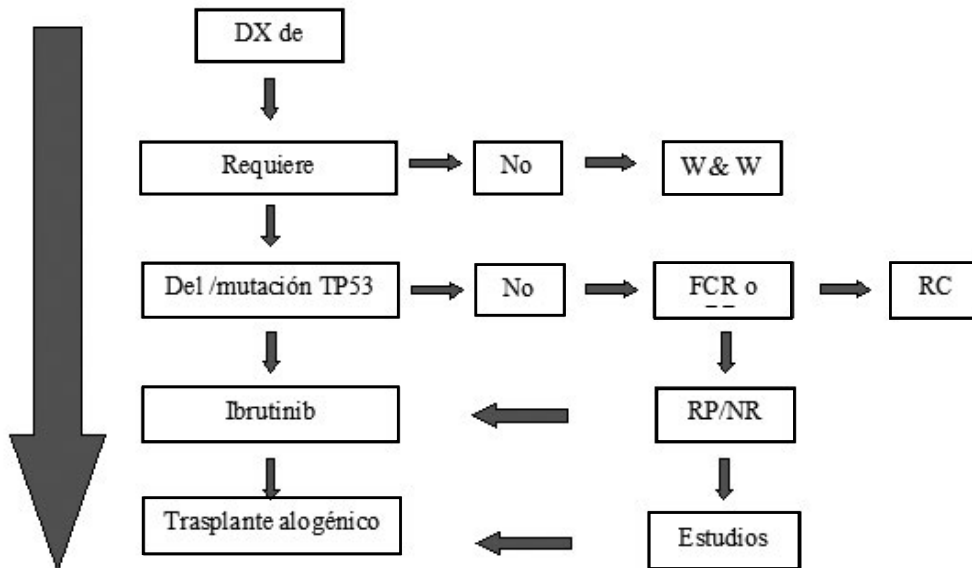
Genética

Son comunes los cariotipos complejos. Con FISH en interfase se han descrito del13q14, del17p13 y del11q22, y la trisomía 12 es rara. Otras anomalías descritas incluyen 6q-, t(6;12) y anomalías estructurales de 1p y 1q.

Biología molecular. La mutación del gen *TP53* es la más alta entre los tumores linfoides B (> 50% de los casos) y es probable que sea responsable de la resistencia frecuente a la terapia. Además una proporción de pacientes muestra aberraciones de *MYC* y adicionalmente t(8;14). Aproximadamente la mitad tienen el gen *IGVH* no mutado, con uso de V3-23 y V4-34 en un tercio de los casos y diferente de la de LLC. La mayoría de los casos con alteraciones de *TP53* son *IGVH* no mutados.

Pronóstico. Se la considera de mal pronóstico, con datos históricos que sugieren una mediana de SG de aproximadamente 3 años. El único marcador claro de mal pronóstico es la anormalidad *TP53* y se utiliza para recomendaciones terapéuticas. La información con respecto al tratamiento se basa en pequeñas series (menos de 10 pacientes) o casos reportados.

Algoritmo Terapéutico



Adaptado de Dearden C. *Hematology* 2015 (1): 361-367.

Bibliografía

- Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control*. 2008; 19: 379-390.
- Galton DA, Goldman JM, Wiltshaw E et al. Prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1974; 27: 7-23.
- Del Giudice I, Davis Z, Matutes E et al. IgVH genes mutation and usage, ZAP-70 and CD38 expression provide new insights on B-cell prolymphocytic leukemia (B-PLL). *Leukemia*. 2006; 20:1231-1237.
- Chapiro E, Pramil E, Diop M et al. Genetic characterization of B-cell prolymphocytic leukemia: a prognostic model involving MYC and TP53. *Blood*. 2019; 134: 1821-1831.
- Del Giudice I, Osuji N, Dexter T et al. B-cell prolymphocytic leukemia and chronic lymphocytic leukemia have distinctive gene expression signatures. *Leukemia*. 2009; 23:2160.
- Flatley E, Chen AI, Zhao X, Jaffe ES et al. Aberrations of MYC are a common event in B-cell prolymphocytic leukemia. *Am J Clin Pathol*. 2014; 142: 347-354.
- Shvidel L, Shtalrid M, Bassous L et al. B-cell prolymphocytic leukemia: a survey of 35 patients emphasizing heterogeneity, prognostic factors and evidence for a group with an indolent course. *Leuk Lymphoma*. 1999; 33:169-179.
- Dearden C. How I treat prolymphocytic leukemia. *Blood*. 2012; 120: 538-541.
- McCune SL, Gockerman JP, Moore JO et al. Alemtuzumab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2002; 43:1007-1011.
- Oscier DG, Catovsky D, Errington RD et al. Splenic irradiation in B-prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1981; 48: 577-584.
- Kalaycio ME, Kukreja M, Woolfrey AE et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for prolymphocytic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16: 543-547.
- Castagna L, Sarina B, Todisco E et al. Allogeneic peripheral stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimen in refractory primary B-cell prolymphocytic leukemia: a long-term follow-up. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35: 1225.

Leucemia mieloide crónica



Coordinadores:

Bendek, Georgina
gbendek89@gmail.com

Freitas, María Josefina
josefinafreitas@hotmail.com

Autores:

Beligoy, Luis
Bengiό, Raquel
Enrico, Alicia
Franceschi, Erica
Larripa, Irene
Moiraghi, Beatriz
Osycka, Victoria
Pavlovsky, Carolina
Pérez, Mariel
Riva, María Elisa
Riveros, Dardo
Rojas, Francisca
Tosín, Fernanda
Varela, Ana

Declaración de conflictos de interés:

Josefina Freitas declara haber recibido honorarios por parte de Pfizer por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Luis Beligoy declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Pfizer y Janssen por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Beatriz Moiraghi declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, BMS, Pfizer y Pint Pharma en concepto de conferencias en las que ha participado. Carolina Pavlovsky declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, BMS, Pfyzer y Pint Pharma por concepto conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Mariel Pérez declara haber recibido honorarios por parte de Pfizer por concepto de consultorías y actividades educativas en las que ha participado. Dardo Riveros declara haber recibido honorarios por parte de Bristol Myers por concepto de conferencias, actividades educativas, consultorías / asesorías en las que ha participado. Ana Ines Varela declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Bristol Myers Squibb por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Abreviaturas.....	476
Introducción	477
Procedimientos diagnósticos.....	478
Elección del tratamiento inicial	479
Seguimiento	480
Definiciones de respuesta a ITK	481
Farmacología de las drogas utilizadas en el tratamiento de la LMC	483
Manejo LMC en fase crónica.....	484
Manejo de LMC en estadios avanzados	485
Resistencia	485
Manejo de la toxicidad con imatinib.....	487
Manejo de la toxicidad con nilotinib	487
Manejo de la toxicidad con dasatinib	487
Manejo de la toxicidad con ponatinib.....	488
Manejo de la toxicidad con bosutinib	488
Situaciones especiales	490
Discontinuación de tratamiento	491
Bibliografía.....	492

Abreviaturas:

ACC	alteraciones cromosómicas clonales	PAOD	enfermedad oclusiva arterial periférica
CB	crisis blástica	Ph	Philadelphia
CG	citogenético	QTc	QT corregido
CTCAE	Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos	RAN	recuento absoluto de neutrófilos
EA	evento adverso	RC	respuesta citogenética
FSP	frotis de sangre periférica	RCC	respuesta citogenética completa
FA	fase acelerada	RHC	respuesta hematológica completa
FISH	hibridización in situ con fluorescencia	RHN	respuesta hematológica nula
IBMTR	Registro Internacional de Trasplante de Médula Ósea	RHP	respuesta hematológica parcial
IS	escala internacional	RLT	remisión libre de tratamiento
ITK	inhibidores de tirosina kinasa	RM	respuesta molecular
HTP	hipertensión pulmonar	RMM	respuesta molecular mayor
LMC	leucemia mieloide crónica	RT-PCR	transcriptasa reversa reacción en cadena de polimerasa
LSN	límite superior normal	SAH	Sociedad Argentina de Hematología
MDACC	<i>MD Anderson Cancer Center</i>	SP	sangre periférica
MO	médula ósea	TCPH	trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
NA	no aplica	WHO	<i>World Health Organization</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud		

Introducción

La LMC es una neoplasia mieloproliferativa crónica que constituye el 15% de las leucemias del adulto y tiene una incidencia de 1-2 casos cada 100.000 personas. Aunque se puede presentar en cualquier grupo etario, la mediana de edad para el comienzo de la enfermedad es de 67 años. Se caracteriza por la presencia del cromosoma Philadelphia (Ph), resultado de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 [t(9;22)(q34;q11)]. Este fenómeno, que la diferencia de otras neoplasias mieloproliferativas, lleva a la expresión del gen de fusión BCR-ABL1 y a su producto, la proteína p210, que tiene actividad incrementada de tirosina-kinasa y conduce a disregulación del ciclo celular.

Existen otras isoformas del producto generado por el BCR-ABL1, como son la p190 y la p230, pero estas variantes se observan en menos del 1% de los casos de LMC. El curso clínico y biológico de la LMC transita 3 etapas: FC, FA y CB (Tablas 1 y 2).

Aproximadamente 80-90% de los casos se presentan inicialmente en FC, y se estima que transcurren aproximadamente 3-5 años para la transformación a fases avanzadas de una FC no tratada. No hay un consenso uniforme para la definición de FA.

La SAH ha decidido revisar las recomendaciones publicadas durante 2019 para unificar los criterios de manejo en Argentina, de acuerdo a normativas vigentes de los organismos regulatorios nacionales.

Definición

Tabla 1. Definición de fase crónica y fase o crisis blástica

Fase crónica	Fase blástica	
	WHO	IBMTR/MDACC
SP: leucocitosis neutrofilica con precursores mieloides, basofilia <20%. Blastos <10%. Plaquetas normales o aumentadas. Esplenomegalia. Hepatomegalia. Fosfatasa alcalina leucocitaria ausente o disminuida. MO: hipercelular. Hiperplasia mieloides. Algunos blastos. Promielocitos < 10% de la celularidad total. Leve aumento de fibras de reticulina.	Blastos $\geq 20\%$ en SP y/o células nucleadas de MO Proliferación blástica extramedular Focos de blastos en MO	$\geq 30\%$ de blastos en SP o MO (Categoría 1) Infiltración extramedular

Tabla 2. Lista de los criterios que definen fase acelerada

Criterio	MDACC	WHO	ELN
Blastos	SP o MO 10-29%	SP o MO 10-19%	SP o MO 15-19%
Blastos y promielocitos	$\geq 30\%$	NA	$\geq 30\%$ con blastos < 30%
Basófilos	SP o MO $\geq 20\%$	SP $\geq 20\%$	SP $\geq 20\%$
Plaquetas	$>1000 \times 10^9/l$ $<100 \times 10^9/l$ sin relación al tratamiento	$>1000 \times 10^9/l$ o $<100 \times 10^9/l$ sin respuesta al tratamiento	Trombocitopenia persistente ($<100 \times 10^9/l$ no relacionada al tratamiento)
Leucocitos	$>10 \times 10^9/l$	Incremento del recuento sin respuesta al tratamiento	NA
Anemia	NA	NA	NA

Esplenomegalia	Persistente sin respuesta al tratamiento	Aumento del tamaño del bazo sin respuesta al tratamiento	NA
Citogenético	NA	Evolución clonal al momento del diagnóstico o durante el tratamiento	Anormalidades cromosómicas clonales en las células Ph+ (ACA/Ph+ ruta mayor en tratamiento)

NA: no aplica

Procedimientos diagnósticos

La enfermedad se identifica mediante el examen clínico y el análisis de la sangre periférica. Síntomas generales (pérdida de peso, sudores nocturnos), esplenomegalia, hepatomegalia y leucocitosis con desviación a la izquierda predominan entre las manifestaciones iniciales.

La confirmación del diagnóstico se obtiene por la búsqueda del Ph utilizando diferentes técnicas citogenéticas y por análisis moleculares que identifican y cuantifican al gen de fusión *BCR-ABL1* y sus isoformas.

A. Estudio citogenético

El estudio citogenético por bandeo G se efectúa en médula ósea, recomendándose su realización antes de iniciar tratamiento y hasta obtener la RCC. En el 95% de los casos se detecta la t(9;22) (q34;q11), denominada translocación clásica. El clon Ph+ puede adquirir nuevas alteraciones citogenéticas, fenómeno conocido como evolución clonal que está asociado con enfermedad progresiva (Tabla 3).

Tabla 3. Alteraciones citogenéticas clonales y su valor pronóstico

Alteraciones Citogenéticas de la ruta mayor#	% de casos	Valor pronóstico
Trisomía 8 [+8]	35%	Adverso
Duplicación Ph [+der(22)t(9;22) (q34;q11)]	30%	Adverso
Isocromosoma 17 [i(17)(q10)]	20%	Adverso
Trisomía 19 [+19]	15%	Adverso
Isoderivado 22 [ider(22)(q0)t(9;22)(q34;q11)]	5-10%	Adverso
Otros hallazgos citogenéticos*		
Deleción del derivado 9 [del (9)]	10-15%	Sin valor pronóstico
Ph variante	2-10%	Sin valor pronóstico

Se denominan de la ruta mayor por ser las alteraciones cromosómicas más frecuentemente observados en la progresión de la enfermedad

* La del(9) y Ph variante no poseen valor pronóstico en la era de los ITK

En el 5% restante puede no detectarse el Ph aunque exista la fusión BCR-ABL1 (Ph enmascarado), resultado de translocaciones variantes que involucran otros cromosomas además de la que compromete al 9 y al 22. En este caso, la confirmación del diagnóstico depende de la detección del BCR-ABL1 por otros métodos más específicos y sensibles (FISH y PCR).

B. FISH

La técnica emplea sondas locus específicas y permite detectar el 100% de las fusiones BCR-ABL, aunque no identifica el tipo de transcripto y puede realizarse en muestras de sangre periférica. Resulta de gran utilidad cuando el citogenético por bandeo G no es concluyente.

C. Estudio molecular BCR-ABL1 cualitativo (RT-PCR) y cuantitativo (qRT-PCR).

El estudio RT-PCR identifica de manera específica el reordenamiento BCR-ABL1 con alta sensibilidad, en toda sus isoformas: p210 (b2a2, b3a2), p190 (e1a2), p230 (e19a2), etc. Es recomendable identificar la isoforma molecular del gen de fusión al momento del diagnóstico para el correcto monitoreo de enfermedad mínima residual, y así evitar posibles falsos negativos.

Tratamiento inicial de la fase crónica

Los ITK aprobados en nuestro medio para comenzar tratamiento son el imatinib y los llamados ITK de segunda generación (nilotinib, dasatinib y bosutinib). Estudios comparativos sobre la eficacia de estos agentes demostraron que imatinib era inferior en lo que respecta a la velocidad y profundidad de la respuesta alcanzada, pero no se comprobó superioridad de los ITK de segunda generación en la supervivencia global. Por otra parte, el perfil de seguridad entre ellos es diferente, especialmente en la potencialidad de agravar enfermedades preexistentes. En este sentido imatinib es superior, ya que es más tolerable y no se han demostrado a largo plazo efectos adversos graves que pongan en riesgo la vida.

Teniendo en cuenta estas evidencias, el tratamiento inicial en la FC se selecciona sobre la base de factores vinculados al huésped y a la enfermedad, como son la edad, la existencia de comorbilidades y la posibilidad de progresión clínica. Con este fin se han diseñado algunas escalas que tienen probada aplicación práctica (Tabla 4).

Tabla 4. Escalas de riesgo

SOKAL	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Bazo • Plaquetas • Blastos 	Bajo < 0.8 Intermedio 0.8-1.2 Alto > 1.2
HASFORD	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Bazo • Plaquetas • Blastos • Basófilos • Eosinófilos 	Bajo ≤ 780 Intermedio 781-1480 Alto > 1480
EUTOS	<ul style="list-style-type: none"> • Bazo • Basófilos 	Bajo Alto
ELTS	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Bazo • % de blastos • Plaquetas 	Bajo Intermedio Alto

El riesgo relativo puede calcularse en:

http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/index_eng.html https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos_score/index_eng.html https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html

Otros factores a considerar y normas a seguir para la elección de la modalidad terapéutica inicial son:

- Toxicidad de los ITK y su impacto en las enfermedades preexistentes (Tabla 5)
- Estado serológico para el virus de la hepatitis B
- Aspectos financieros y accesibilidad
- Detección temprana de la toxicidad por ITK y su interacción con otros medicamentos
- Cumplimiento del tratamiento y monitoreo de la respuesta

Tabla 5. Riesgo de exacerbación de comorbilidades preexistentes según ITK

Comorbilidad	Imatinib	Bosutinib	Dasatinib	Nilotinib
HTA	SC	SC	SC	RI
Enf coronaria	SC	SC	SC	RI
ACV isquémico	SC	SC	SC	RI
Arteriopatía periférica	SC	SC	SC	RI
Insuf cardíaca congestiva	RI	SC	RI	AR
Diabetes	SC	SC	SC	RI
Sangrado gastrointestinal	SC	BR	RI	SC
HPT pulmonar	SC	SC	AR	SC
Enf pulmonar crónica	SC	SC		SC
Pancreatitis	SC	SC	SC	RI
Fx hepát alterada	BR	RI	SC	RI
Insuf renal	RI	RI	BR	BR

SC: sin contraindicación

BR: riesgo bajo;

RI: riesgo intermedio;

AR: alto riesgo

Sobre la base de la escala de riesgo Sokal y con las consideraciones de otros factores asociados se selecciona el tratamiento inicial (Tabla 6)

Tabla 6. Tratamiento inicial de la fase crónica

SOKAL	Elección del ITK
Intermedio/alto	<ul style="list-style-type: none"> • Dasatinib/nilotinib/bosutinib (1) • Imatinib (2) • Estudio clínico
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> • Imatinib • Dasatinib/nilotinib/bosutinib (1) • Estudio clínico

(1) Menores de 30 años o mujeres con objetivo de embarazo

(2) Mayores de 65 años o dificultad de acceso

Dosis

Imatinib 400 mg cada 24 hs

Nilotinib 300 mg cada 12 hs

Dasatinib 100 mg cada 24 hs

Bosutinib 400 mg cada 24 hs

Seguimiento de la enfermedad

Es fundamental que el paciente sea controlado en los tiempos indicados para una correcta evaluación de la respuesta y detección de recaídas tempranas (Tabla 7).

Tabla 7. Procedimientos al diagnóstico y seguimiento

Al diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Exámen físico. Evaluación del tamaño del bazo e hígado • Hemograma con recuento diferencial • Estudio CG en MO (considerar biopsia de MO en caso de aspirado seco,) • FISH en caso de Ph negativo para identificar translocaciones crípticas o fallas técnicas en el CG o diagnóstico dudoso • PCR cualitativa para identificar el tipo de transcrito • ECG – Evaluación o interconsulta con Cardiología • Química completa con serología para hepatitis B
Durante el seguimiento	<ul style="list-style-type: none"> • FSP cada 2 semanas hasta la RHC, mensual hasta mes 3 y luego cada 3 meses. • qRT PCR para determinar el nivel de transcriptos BCR/ABL1 en IS cada 3 meses desde el inicio del ITK hasta alcanzar RMM(<0.1%), luego cada 3 o 6 meses. • Considerar estudio CG cuando no alcanza la RM deseada, citopenias o previo cambio de ITK x falla • Si obtuvo RCC: repetir CG cada 12 meses o FISH en SP si no es posible un seguimiento molecular regular y estandarizado. • CG: si presenta translocaciones atípicas o rearreglo atípico que no puede ser detectado en qRT-PCR
Falla y progresión, previo al cambio de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • CG • qRT PCR confirmatorio de falla • Análisis de mutaciones • En crisis blástica: los anteriores más inmunofenotipo
Advertencia	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio moleculares y CG a realizarse con mayor frecuencia • CG de MO en casos de citopenias persistentes no justificadas o en presencia de alteraciones CG adicionales.

Definición de respuesta**➤ Hematológica:**

- RHC:
Sin signos ni síntomas de LMC
Leucocitos <10 x 10⁹/L Basófilos <5 %
Plaquetas < 450 x 10⁹/L
Ausencia de células inmaduras y blastos, promielocitos o metamielocitos en SP
Ausencia de esplenomegalia

➤ Citogenética:

- | | | |
|---|---------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta completa • Respuesta parcia • Respuesta menor | } Rta C Mayor | <ul style="list-style-type: none"> 0% células Ph+ 1 - 35% células Ph+ 36 - 65% células Ph+ |
| <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta mínima • Respuesta nula | | <ul style="list-style-type: none"> 66 - 95% células Ph+ 96 - 100% células Ph+ |

➤ Molecular

BCR-ABL/ABL1	Respuesta molecular	Copias gen ABL*
< 0,001% o indetectable	RM 5.0	≥ 100.000
<0,0032 o indetectable	RM 4.5	≥ 32.000
<0,01 o indetectable	RM 4.0	≥ 10.000
0,1 – 0.01%	RM Mayor	
1 – 0,1%	RM Menor	
10 – 1%	RM Mínima	
> 10%	RM Nula	

*En las respuestas moleculares completas (RM 4.0, RM 4.5 y RM 5.0) se debe tener en cuenta el n° de copias del gen ABL para evitar falsos negativos

Criterios de respuesta a los ITK

Tabla 8. Definiciones de respuesta a los ITK

	RESPUESTA ÓPTIMA	ADVERTENCIA	FALLA
AL DIAGNÓSTICO	--	Alto riesgo o ACC adicionales en el clon Ph+, ruta mayor, Sokal o ELTS de alto riesgo	--
3 MESES	BCR/ABL1 ≤ 10% y/o Ph+ ≤ 35%	BCR/ABL1 >10% y/o Ph+ 36-95%	Falta de respuesta hematológica y/o Ph > 95% BCR/ABL1 >10% confirmada en los siguientes 3 meses
6 MESES	BCR/ABL1 < 1% y/o Ph+ 0%	BCR/ABL1 ≥ 1- 10% y/o Ph+ 1- 35%	BCR/ABL1 > 10% y/o Ph+>35%
12 MESES	BCR/ABL1 ≤0.1%	BCR/ABL1 > 0.1-1%	BCR/ABL1 > 1% y/o Ph>0%
EN CUALQUIER MOMENTO DE LA EVOLUCIÓN	BCR/ABL1 ≤ 0.1%	BCR/ABL1 > 0.1-1% Pérdida de RMM (≤0.1%)	Pérdida de RHC, pérdida de RCC, pérdida confirmada de RMM en dos oportunidades consecutivas una de ellas >1%. Mutaciones, ACC adicionales en el clon Ph+

Respuesta óptima: continuar con el mismo tratamiento.

Advertencia: requiere un monitoreo más cercano, evaluar adherencia, tolerancia e interacciones, no implica necesariamente un cambio de ITK.

Falla: cambiar ITK.

Farmacología de las drogas utilizadas en el tratamiento de la LMC.**Inhibidores de tirosina quinasa: imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib.****A. Mecanismo de acción:**

El imatinib es un inhibidor de tirosina quinasa de primera generación siendo nilotinib, dasatinib y bosutinib los ITK de segunda generación aprobados en nuestro país. Imatinib y nilotinib son selectivos para BCR/ABL, c-KIT y PDGFR e inhiben a la tirosina quinasa BCR/ABL1 al unirse con alta afinidad a la conformación inactiva del dominio quinasa de ABL.

Dasatinib es un inhibidor de múltiples tirosina quinasa: BCR/ABL1, Src, c-KIT, EPHA2 y PDGFR β e inhibe a la tirosina quinasa BCR/ABL1 al unirse con alta afinidad tanto a la conformación activa como inactiva del dominio quinasa. La unión más fuerte de nilotinib y dasatinib a BCR/ABL1 se traduce en una mayor potencia con respecto a imatinib.

Bosutinib se une al dominio quinasa de BCR/ABL1, así como también a la familia de quinasa Src y mínimamente al c-KIT y PDGFR.

Ponatinib es el único inhibidor de tercera generación autorizado en Argentina. Posee una gran afinidad al BCR/ABL1 tanto natural como mutado, es el único con actividad contra la mutación T315I. Además, posee actividad contra FLT3, KIT y miembros de las familias de las quinasa FGFR, PDGFR y VEGFR.

B. Interacciones medicamentosas

<https://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm>

<https://crediblemeds.org/>

Tabla 9. Otras drogas: hidroxiaurea, interferón, omacetaxina

	HIDROXIUREA	INTERFERÓN ALFA
Farmacodinamia	Ciclo-específico de la fase S, inhibe la síntesis de ADN al bloquear a la ribonucleótido reductasa.	Desencadena vía de señalización intracelular responsable del efecto antiviral, antiproliferativo e inmunomodulador.
Farmacocinética	Biodisponibilidad entre 80 y 100% luego de la absorción por vía oral Unión proteica: 75 a 80% Metabolismo: hepático, utiliza el sistema CYP 450. Excreción: 80% por vía renal. Vida media: 3-4 horas	Biodisponibilidad del 84% luego de su administración parenteral Metabolismo: renal y en menor medida hepática Excreción: renal. Vida media: 4 -8 horas
Efectos adversos	Mielosupresión mucositis, úlceras orales, trastornos gastrointestinales, disnea, fibrosis pulmonar, toxicidad renal reversible	Síndrome gripal, mielosupresión, hiperglucemia, hiperkalemia, dislipemia, alteración de la función tiroidea y pérdida de peso
Dosis	15-20 mg/kg/día	5.000.000 UI/m ² /día

Manejo de la LMC

A. FASE CRÓNICA al diagnóstico

LMC Adultos
Fase crónica

Estudios para diagnóstico

- Anamnesis y examen físico, incluyendo tamaño de bazo por palpación (cm por debajo del reborde costal) FSP*
- Aspirado y biopsia de MO*
- Citogenético (FISH en caso de citogenético sin metafases) PCR cualitativa, cuantitativa (opcional)

* Especial atención en porcentaje de basófilos en SP y blastos en SP y MO

Ph (-) y BCR-ABL p210 (-)

Ph (+) y/o BCR-ABL (+)

Evaluar p190 y p230
Evaluar otras enfermedades (no LMC)

LMC

Evaluación inicial

Perfil químico y lipídico completos, subunidad BHCG
Serologías hepatitis B Lipasa y amilasa Perfil tiroideo
Rx de Tórax
ECG, ecocardiograma,
Determinación del riesgo CV según Framingham
(www.easycalculation.com/es/medical/framingham.php)
Determinar índice de riesgo (Sokal, Hasford, Eutos)

• **ITK**

Bajo Riesgo Índice: En primera línea ITK 1° generación: imatinib 400 mg/ día*

Otro régimen recomendado 2° generación:
Nilotinib 300 mg cada 12hs*
Dasatinib 100 mg/día*
Bosutinib 400 mg/día*
Ensayo clínico

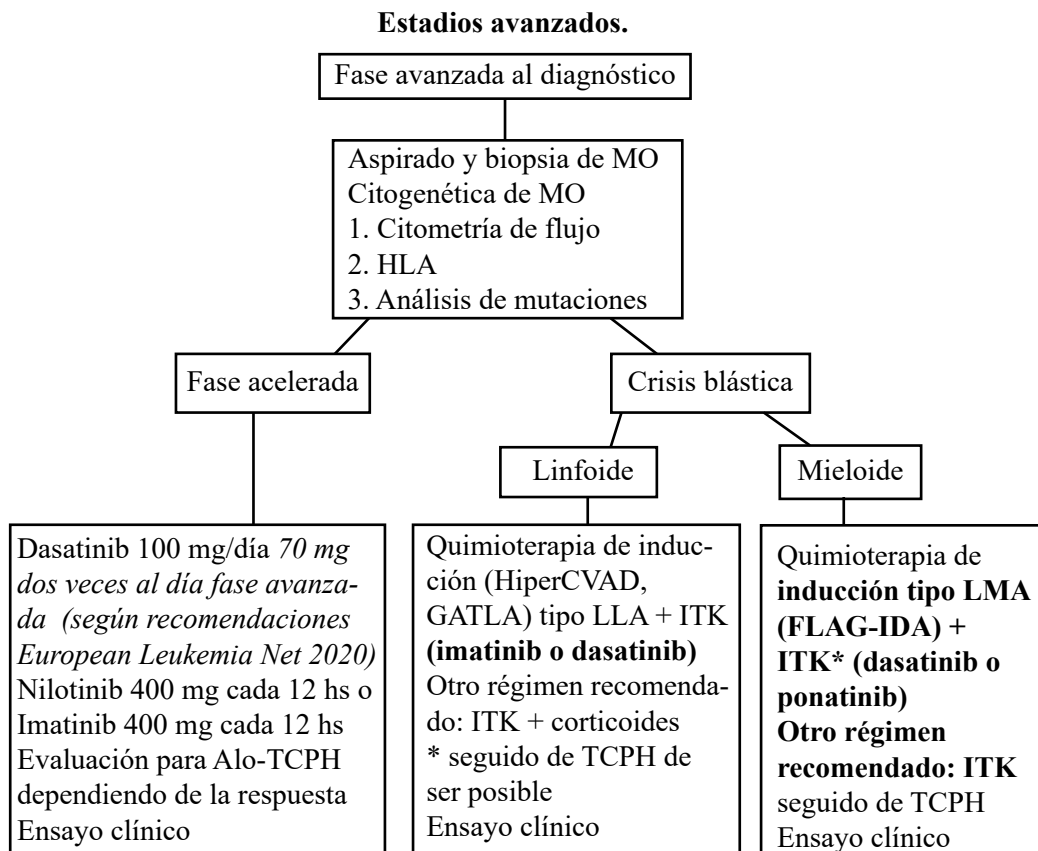
Riesgo Intermedio o Alto Score: En primera línea ITK 2° generación:

Nilotinib 300 mg cada 12hs*
Dasatinib 100 mg/día*
Bosutinib 400 mg/día*
Otra régimen o Ensayo clínico

Segunda línea de tratamiento En casos de falla / resistencia, el cambio es obligatorio y debe ir acompañado de la investigación de mutaciones BCR-ABL1

Mutación T315I: ITK 3° generación: ponatinib 45 mg día (estadificación de riesgo cardiovascular y antecedentes) / Falla con ponatinib alto riesgo de progresión, se recomienda TCPH temprano

**Pacientes con Sokal bajo seguirían beneficiándose con imatinib. Pacientes con Sokal intermedio y alto se beneficiarían con ITK de segunda generación en primera línea.*



*Dasatinib 140 mg 70 mg dos veces al día (según recomendaciones European Leukemia Net 2020)

Ponatinib: 45 mg día

**en pacientes añosos considerar utilizar solo ITK

Resistencia a ITK

Resistencia primaria: Falta de respuesta a los ITKs desde el inicio del tratamiento. Se han postulado causales como expresión aberrante de los transportadores plasmáticos o niveles inadecuados de OCT1 intracelular.

Resistencia secundaria (adquirida): Pérdida de alguna de las respuestas alcanzadas (RHC, RCC o RMM) durante el tratamiento con ITKs siendo el mecanismo más frecuente la adquisición de mutaciones en el dominio quinasa del ABL1. Este evento se asocia con pobre pronóstico y riesgo de progresión de enfermedad si no se modifica la conducta terapéutica.

Mutaciones en el dominio quinasa del BCR-ABL1: El análisis de mutaciones en BCR-ABL1 provee información útil en elección del futuro tratamiento.

La mutación T315I confiere resistencia completa a imatinib, dasatinib, nilotinib y bosutinib siendo sensible al ponatinib.

Las mutaciones T315A, F317L/I/V/C y la V299L son resistentes a dasatinib, mientras que la E255K/V, F359V/C y la Y253H a nilotinib. Bosutinib tiene actividad mínima contra la mutación F317L.

Tabla 10. Mutaciones de BCR-ABL1 y su sensibilidad a ITKs

Mutación	Resistente	Sensible
T315I	imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib	Ponatinib
F317L/V/I/C, T315A	imatinib, dasatinib	nilotinib, bosutinib*, ponatinib
V299L	imatinib, dasatinib	nilotinib, ponatinib
Y253H, E255V/K, F359V/I/C	imatinib, nilotinib	dasatinib, bosutinib*, ponatinib

**datos limitados respecto a la sensibilidad del bosutinib in vivo*

ELN Recommendations Leukemia (2020) 34: 966-984

Manejo de toxicidades

Los EA de los ITK suelen aparecer al comienzo del tratamiento, la mayoría mejora con el tiempo, son dependientes de la dosis, pueden estar asociados a una toma incorrecta del fármaco y, salvo excepciones o efectos todavía no conocidos, no son acumulativos. Por ello, si un tratamiento está siendo eficaz, hay que optimizarlo al máximo, evitar cambios prematuros y no hacer disminuciones de dosis evitables.

La monitorización de las toxicidades debe ser más cuidadosa en la población de riesgo.

Se ha de graduar su gravedad en grado 1, 2, 3 y 4 según CTCAE

(https://ctep.cancer.gov/proto-coldevelopment/electronic_applications/ctc.htm).

Por último, se debe juzgar si existe o no relación causal con el ITK.

Los EA grado 1 requieren tratamiento óptimo del EA sin interrupción ni ajuste de dosis del ITK.

Los EA grado 2 requieren tratamiento óptimo del EA sin interrupción ni ajuste de dosis del ITK, aunque si persiste más de una semana se debe suspender el ITK, hasta que el EA sea menor de grado 2. Si se repite 2 o tres veces se debe reducir la dosis de ITK.

Los EA grado 3 requieren interrupción del tratamiento con ITK. Cuando el EA mejora a grado 1, se puede instaurar el tratamiento con o sin ajuste de dosis, según la toxicidad de la que se trate o del número de ocurrencias de dicho EA; esto puede requerir medicación concomitante, pero en algunos casos es necesario cambiar el ITK. No se debe reducir la dosis a niveles inferiores a los comprobados como eficaces.

Los EA grado 4, es necesaria la suspensión y rotar a otro ITK.

Ante un EA sostenido que afecta la calidad de vida del paciente, aunque sea grado 1-2, se debe considerar el cambio de tratamiento, pero siempre que sea posible, se procurará retrasar esta conducta hasta haber alcanzado la respuesta óptima.

La intolerancia cruzada no hematológica es poco frecuente entre los diversos ITK. Sin embargo, la intolerancia cruzada grado 3-4 hematológica es más frecuente.

Frecuencia de EA de todos los grados

	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib	Ponatinib
Fatiga	++++	+++	++++	NR	++++
Rash	++++	+++	++++	++++	++++
Cefalea	+++	++++	++++	++++	++++
Mialgia	+++++	++++	NR	++	++++
Dolor óseo	+++	NR	NR	++	NR
Diarrea	++++	++++	+++	+++++	NR
Náusea	++++	++++	+++	++++	++++
Vómito	+++	+++	++	++++	NR

Dolor abdominal	++	NR	NR	++++	++++
Pancreatitis	+	NR	++	NR	NR
Edemas	++++	+++	+++	+++	NR
Derrame pleural	++	++++	++	NR	NR
Aumento lipasa	++++	NR	++++	++++	++++
Hepatotoxicidad	+++++	+	+++++	+++++	+++
Mielotoxicidad	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++
PAOD	NR	NR	++	NR	++++

+ MENOS DE 1 %, ++ 1 a 5%, +++ 5 a 10% +++++ 10 a 50% ++++++ 50 a 100%

Mielosupresión:

Es muy común y es la causa más frecuente de discontinuación o interrupción del tratamiento. En fase crónica el pico de incidencia es en las primeras 4 a 6 semanas del comienzo de tratamiento.

ITK	Fase/dosis	Toxicidad hematológica	Ajuste de dosis
Imatinib	FC, 400 mg día	Neutropenia RAN < 1.0 x 10 ⁹ /L y/o trombocitopenia < 50 x 10 ⁹ /L	Suspender imatinib hasta la recuperación RAN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas > 75 x 10 ⁹ /L, luego reanudar la dosis de inicio original. Si recurre bajar a 300 mg
Imatinib	FA, CB, 600 mg día	RAN < 0.5 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas < 10 x 10 ⁹ /L	Puede ser citopenia relacionada con la enfermedad, se recomienda realizar aspirado de MO o biopsia; en caso que la citopenia no esté relacionada con la enfermedad reducir la dosis a 400 mg. Si la citopenia persiste por 2 semanas, se recomienda la dosis de 300 mg. Si persiste por 4 semanas, suspender imatinib hasta RAN ≥ 1,0 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas ≥ 20 x 10 ⁹ /L reanudar la dosis a 300 mg.
Nilotinib	FC, 1 línea, 300 mg cada 12hs FC, 2 línea, 400 mg cada 12hs	RAN < 1 x 10 ⁹ /L trombocitopenia < 50 x 10 ⁹ /L	Suspender nilotinib y monitorear recuentos sanguíneos. Con recuperación de los valores dentro de las 2 semanas: RAN > 1 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas > 50 x 10 ⁹ /L; reanudar con la dosis previa. Si los recuentos perduran > 2 semanas: reducir la dosis a 400 mg una vez al día.
Dasatinib	FC, 100mg por día		RAN < 0.5 x 10 ⁹ /L trombocitopenia < 50 x 10 ⁹ /L

Dasatinib	FC, 100mg por día	RAN < 0.5 x 10 ⁹ /L	Suspender dasatinib hasta RAN ≥ a 1.0 x 10 ⁹ /L plaquetas ≥ a 50 x 10 ⁹ /L. Reanudar a la misma dosis de inicio si la recuperación ocurre dentro de los 7 días. Si las plaquetas < 25 x 10 ⁹ /L o RAN < 0.5 x 10 ⁹ /L continúan bajos > a 7 días se requiere suspender hasta RAN ≥ a 1.0 x 10 ⁹ /L y plaquetas ≥ a 50 x 10 ⁹ /L reducir a 80 mg día en el segundo episodio. En caso de 3er evento se sugiere reducir a 50 mg/día, (para pacientes de reciente diagnóstico) o discontinuar dasatinib (para pacientes intolerantes o resistentes a terapias previas incluido imatinib).
Dasatinib	FA, CB, LLA PHI+ 140 mg por día	RAN < 0.5 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas < 10 x 10 ⁹ /L	En citopenia no relacionada con la enfermedad reducir la dosis hasta RAN ≥ 1,0 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas ≥ 20 x 10 ⁹ /L y luego reanudar la dosis original. Si el evento recurre suspender dasatinib hasta RAN ≥ 1,0 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas ≥ 20 x 10 ⁹ /L e iniciar a dosis de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg (3er episodio).
Bosutinib	FA, FA, CB, 500 mg por día	RAN < 1.0 x 10 ⁹ /L, trombocitopenia < 50 x 10 ⁹ /L	Suspender bosutinib hasta RAN > 1.0 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas > 50 x 10 ⁹ /L. Reanudar la dosis de inicio original si la recuperación ocurrió antes de las 2 semanas. Si los recuentos continúan bajos > a 2 semanas se requiere reducir 100 mg y reiniciar el tratamiento. Si la citopenia recurre luego de la recuperación, la reducción de otros 100 mg adicionales está sugerida. Dosis menores a 300 mg/día no han sido evaluadas
Ponatinib	FC, FA, CB, LLA PHI+. 45 mg por día	RAN < 1 x 10 ⁹ /L y/o trombocitopenia < 50 x 10 ⁹ /L	Primer episodio: suspender hasta la recuperación RAN > 1.5 x 10 ⁹ /L y/o plaquetas > 75 x 10 ⁹ /L reanudar la dosis de inicio original. Segundo episodio: suspender ponatinib hasta RAN > 1.5 x 10 ⁹ /L o plaquetas > 75 x 10 ⁹ /L. Reducir dosis a 30 mg/día. Tercer episodio: suspender ponatinib hasta RAN > 1.5 x 10 ⁹ /L o plaquetas > 75 x 10 ⁹ /L. Reducir la dosis a 15 mg/día.

- Factores de crecimiento: pueden ser usados en combinación con imatinib en pacientes con neutropenia persistente.
- Anemia grado 3-4: se recomienda realizar recuento de reticulocitos, ferritina, saturación de hierro, dosaje de ácido fólico y vitamina B12. Corregir déficit nutricional si está presente. En caso de anemia sintomática: soporte con transfusiones. El uso de eritropoyetina no tiene impacto en la supervivencia ni en el grado de respuesta citogenética, pero está asociada a mayor riesgo de trombosis.

Toxicidad hepática

Bilirrubina > 3 LSN o transaminasas > 5 (LSN), grado 3: Suspender ITK hasta valor de bilirrubina <1.5 y transaminasas < 2.5, reanudar dosis reducida.

Hepatotoxicidad severa: suspender ITK hasta que el evento se resuelva. El tratamiento puede reanudarse según corresponda en función a la gravedad del evento, o considerar cambio de ITK.

Rash: corticoides tópicos o sistémicos, reducir, interrumpir o suspensión permanente de la dosis.

Diarrea: tratamiento sintomático

Prolongación del intervalo QTc: la mayoría de los ITK prolongan el intervalo QT. Previo a la administración se sugiere monitorear la hipokalemia y la hipomagnesemia. En caso de confirmarlo, corregirlas antes del inicio. Se debe realizar ECG y monitorizar el intervalo QTc basal. Controlar a los 7 días y periódicamente. De la misma forma cuando se ajusta dosis. Evitar el uso concomitante de drogas que prolonguen el intervalo QT e inhibidores fuertes de la CYP3A4. Evitar ingerir alimentos dos horas antes y una hora después de la toma de nilotinib. ECG con QTc > 480 mseg: suspender si los niveles séricos de K y Mg se encuentran por debajo del límite inferior normal y corregir. Reanudar dentro de las 2 semanas:

- Si el QTc resulta inferior a 450 mseg y se encuentra dentro de un margen de 20 mseg respecto a la basal dejar igual dosis.
- Si el QTc se ubica entre 450-480 mseg al cabo de 2 semanas, reanudar con una dosis reducida. Tras la reducción de la dosis, si el QTc retorna a >480 mseg, se debe suspender ITK permanentemente. Debe obtenerse un ECG siete días después de cualquier ajuste posológico a fin de monitorear el QTc.

HTP: dasatinib puede incrementar el riesgo de desarrollar de HTP, puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. La HTP puede ser reversible con la suspensión de dasatinib. Los pacientes deben ser evaluados antes de iniciar y durante el tratamiento para detectar signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente. Si la HTP se confirma, dasatinib debe ser discontinuado en forma permanente.

Retención de líquidos (ascitis, edema, derrame pleural y pericárdico): diuréticos, tratamiento sintomático.

Derrame pleural/pericárdico: diuréticos, interrumpir dosis. Si los síntomas son significativos considerar el uso de corticoides por períodos cortos (prednisona 20 -50 mg día x 3-4 días puede continuar con 20 mg día x 3-4 días): cuando se resuelve el evento evaluar reducir un nivel de dosis (de acuerdo a la severidad del evento).

Rash / prurito: prurito es un evento común, observado en las primeras semanas de tratamiento, que generalmente es autolimitado o requiere sólo tratamiento sintomático sin interrupción del ITK. Sólo en casos severos, que son infrecuentes, puede ser necesario interrumpir transitoriamente.

Se sugiere el seguimiento por dermatología. Antihistamínicos y períodos breves de tratamiento con esteroides (prednisona, 20–25 mg día por 3-4 días, seguido de suspensión) puede aliviar los síntomas.

Elevación de lipasa/amilasa: grado 1-2 (asintomático), considerar interrumpir o reducir dosis. Elevación de lipasa grado 3 o 4 (> 2.0 x LSN) sin síntomas o síntoma radiológico de pancreatitis: interrumpir hasta que los niveles se encuentren menos de 1.5 x LSN. Reanudarlo a dosis menores.

Pancreatitis (sintomática) grado 3, interrumpir ITK y reanudarlo a dosis menores. Grado 4 discontinuar.

PAOD: nilotinib y ponatinib están asociados con un riesgo incrementado de eventos adversos vasculares incluyendo PAOD y debe ser usado con cautela en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, o antecedentes de PAOD. En caso de confirmarse el diagnóstico de PAOD debe ser discontinuado permanentemente.

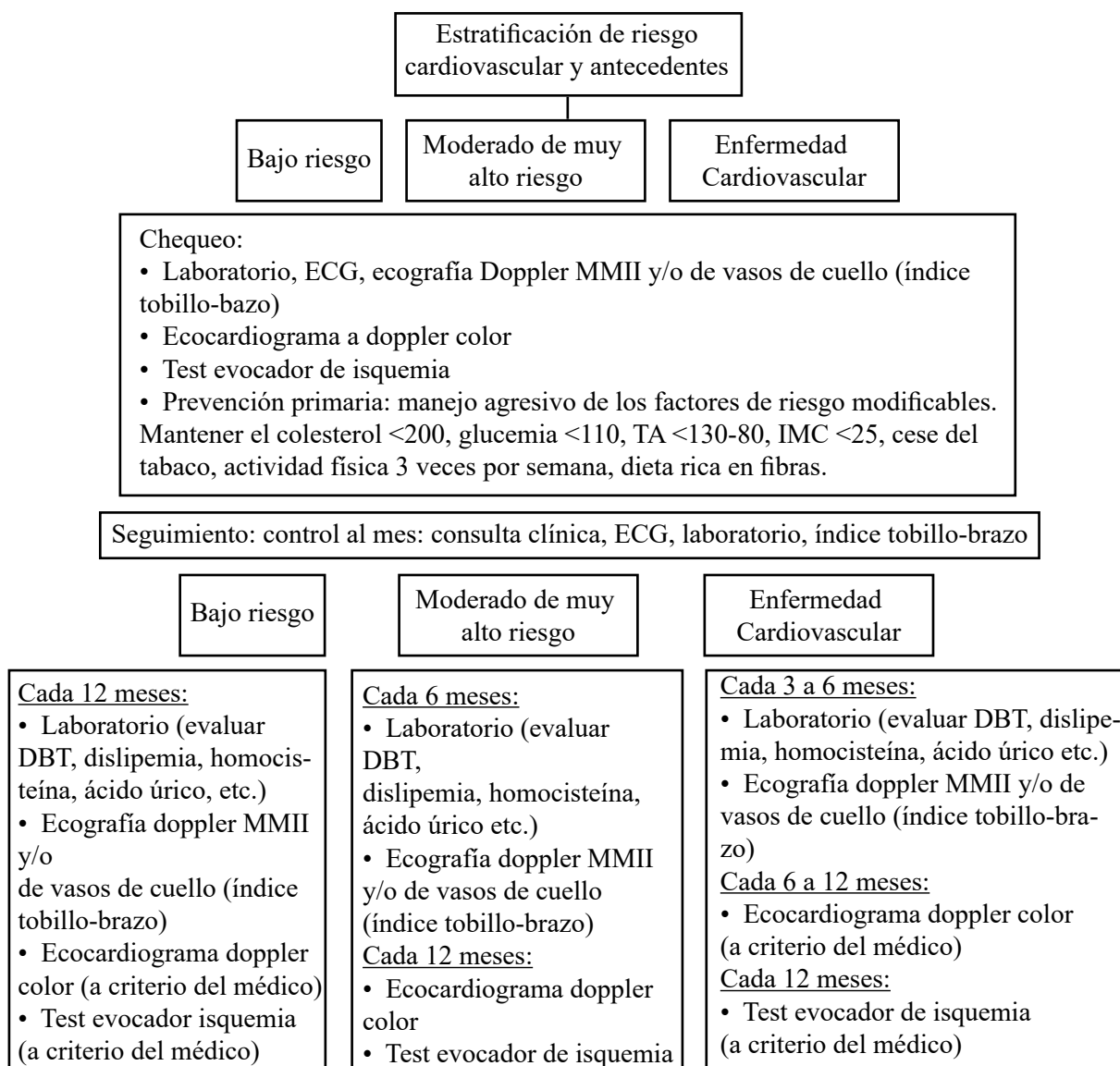
Oclusión vascular: trombosis arterial y venosa; incluye infarto de miocardio e isquemia cerebral. Monitorear con pruebas para detectar el evento. Interrumpir o suspender inmediatamente en caso de oclusión vascular.

Falla cardíaca: monitoreo de la función cardíaca. Interrumpir o suspender en caso de repetir evento o empeoramiento del mismo.

Deterioro función renal: pacientes tratados con imatinib por tiempos prolongados pueden tener una disminución del filtrado glomerular. Imatinib debe ser usado con cuidado en pacientes con deterioro severo de la función renal.

Riesgo cardiovascular: se indica identificar y tratar los factores de riesgo tradicionales (diabetes mellitus, HTA, hiperlipemia, tabaquismo, uso de estrógenos) antes de iniciar la terapéutica con ponatinib, pacientes con riesgo deben ser referidos al cardiólogo.

Algoritmo estratificación de riesgo cardiovascular



Situaciones especiales en LMC Embarazo

- a) ITK en el embarazo: No existen estudios prospectivos sobre el impacto y seguridad de los ITK en la fertilidad y el desarrollo fetal. Las pacientes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos. No se dispone de estudios sobre seguridad durante la lactancia. Imatinib se excreta por leche materna. No hay datos al respecto sobre dasatinib y nilotinib. Categoría de riesgo de la FDA: D.
- b) Planificación de embarazo: La planificación de un embarazo es una situación cada vez más frecuente que debe ser discutida con las pacientes en edad reproductiva al diagnóstico de la enfermedad en conjunto con el obstetra. (Ver Recomendación RLT)
- Luego del parto se debe reiniciar el tratamiento con mismo ITK luego. (Evaluar respuesta molecular la posibilidad de diferir reinicio para permitir lactancia algunos meses).

Consulta con centro de mayor complejidad especializado en LMC o Subcomisión de LMC para discutir si es apropiada la discontinuación, potenciales riesgos y beneficios previos a discontinuar.

No obstante, dado que sólo una pequeña proporción de pacientes cumplen estos requisitos, la evaluación debe ser individualizada comprendiendo los riesgos. Se recomienda previo a la discontinuación realizar una consulta gineco-obstétrica e interconsultar un centro de fertilización asistida. Aquellas pacientes que

conserven la respuesta molecular profunda con el ITK suspendido podrían considerar la lactancia, siempre con estricto control médico continuando con estrictos monitoreos moleculares. No se debe considerar la lactancia en mujeres bajo tratamiento con ITK ya que pasa a leche materna.

En el caso del hombre, los reportes no demostraron un incremento del riesgo en aquellos niños concebidos durante la toma de ITK. La recomendación actual es no suspender el tratamiento debiendo explicar claramente a la pareja la calidad de la evidencia e informar al equipo obstétrico.

Tabla 11. Manejo de LMC de reciente diagnóstico en embarazo y lactancia

	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	Lactancia
Leucoaféresis	Mantener leucocitos <100 x 10 ⁹ /L	Idem	Idem	--
AAS+/- HBPM	Si plaquetas 500 x 10 ⁹ /L	Idem	Idem	--
IFN- α	Evitar	Evaluar	Evaluar	Evitar
Peg-IFN- α	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	Evitar
Hidroxiurea	Evitar	Evitar	Evitar	Evitar
ITK	Evitar	Evitar	Evitar	Evitar

Pacientes añosos

La terapia con ITK puede considerarse para todos los pacientes con LMC, independientemente de la edad. Sin embargo, se deben considerar las comorbilidades de cada paciente, los factores de riesgo cardiovascular y las interacciones de medicamentos que pueden acentuar la toxicidad de ITK impactando en la eficacia del tratamiento. Se recomienda realizar un seguimiento más cercano para detectar posibles toxicidades. La elección del tratamiento será determinada por la comorbilidad y no por la edad biológica.

Discontinuación de tratamiento

La remisión libre de tratamiento (RLT) es una opción que puede ofrecerse a pacientes que logran respuesta molecular profunda sostenida, pero se recomienda solo valorarlo en pacientes seleccionados si se puede asegurar el seguimiento del monitoreo post suspensión en forma adecuada.

Recomendamos la discontinuación de ITK dentro de estudios de investigación con estricta coordinación, supervisión y control del monitoreo molecular pero esta opción puede no estar disponible. Por eso se recalca que realizar la discontinuación de ITK en LMC implica una gran responsabilidad del médico y del paciente para cumplir con TODOS los requisitos y así evitar riesgos.

La realidad en el manejo de LMC en la vida diaria en Argentina magnifica el desafío y por esto recomendamos apegarse a las guías LALNET 2020 seleccionar los pacientes si cumplen todos los criterios:

1. Edad \geq 18 años
2. LMC BCR-ABL positivo en FC NO tener antecedentes de fase acelerada o crisis blástica.
3. Tratamiento con ITK aprobado (imatinib, nilotinib, dasatinib o bosutinib) en 1^a línea
 - o en 2da línea debido a intolerancia a la 1^a línea.
 - o en 2da línea debido a la falta de RM profunda con ITK de 1^a línea, que nunca presentó criterios de falla de tratamiento.
4. \geq 5 años de tratamiento con imatinib, nilotinib, dasatinib o bosutinib
5. Logro de RM 4.5 en laboratorio estandarizado, (BCR-ABL1 IS \leq 0,01).
6. Evidencia de RM 4.5 sostenida durante \geq 2 años, según lo documentado en al menos 4 pruebas realizada con 3 meses de diferencia entre cada una como mínimo. Se recalca correlación entre sobrevida libre de recaída molecular y duración de RM profunda
7. Evidencia de transcripto BCR-ABL1 típico cuantificable (b3a2 [e14a2] y / o b2a2 [e13a2],

isoformas típicas de la p210).

8. No haber discontinuado ITK previamente y demostrando luego recurrencia de la enfermedad.
9. NO HABER PRESENTADO falla a cualquier ITK en cualquier momento.
10. No tener transcripto atípico no cuantificable por RT qPCR
11. No tener Mutación BCR-ABL detectada en cualquier momento durante el curso de la enfermedad resistente.
12. Acceso a prueba qRT-PCR con sensibilidad de al menos MR4.5 (BCR-ABL1 \geq 0.0032% IS) que entregue resultados dentro de las 2 semanas de realizada la prueba.
13. Monitoreo molecular mensual los primeros 6 meses, luego cada 2-3 meses hasta el Mes 12. A partir del 2do año cada 4 meses para los pacientes que sostienen RMM (MR3; BCR-ABL1 \leq 0.1% IS).

INFORMAR A PACIENTES IMPORTANCIA DE ADECUADO MONITOREO, RIESGOS DE DISCONTINUACIÓN y OBTENER SU CONSENTIMIENTO

Informar posibilidad de síndrome de discontinuación (dolor osteomuscular, rigidez)- manejo con AINES/ corticoides.

14. Reinicio inmediato de tratamiento con mismo ITK ante pérdida de RMM y monitoreo cada 4 semanas hasta lograr nuevamente RMM (realizar estudio de mutaciones para quienes no logran RMM tras 3 meses de reinicio y continuar monitoreo mensual por 6 meses más).

Se propone consulta con centro especializado en LMC o Subcomisión de LMC para discutir si es apropiada la discontinuación, potenciales riesgos y beneficios incluyendo síndrome de suspensión

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA (ver sección de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas).

Bibliografía

- Arbner DA et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 19 may 2016 x volume 127, number 20.
- Abruzzese E, de Fabritiis P, TrawinskaMM et al. Back to the future: Treatment-free remission and pregnancy in chronic myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 2019 Feb;102(2):197-199.
- Baccarani M, Saglio G, Goldman J y col.: Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006; 108: 1809-1820.
- 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.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia 2013. *Blood*. 2013; 122(6):872-884.
- Constance C, Trudeau L, Jolicoeur EM, Langleben D, Rivard A, Chehayeb R et al. Cardiologist's perspective to the European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016; Dec 2;31(3):771-2.
- Cortes JE, Jones D, O'Brien S, Jabbour E, Konopleva M, Ferrajoli A et al. Nilotinib as front-line treatment for patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):392-39.
- Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, BaccaraniM, Mayer J, Boqué C, Shah NP, Chuah C, Casanova L, Bradley-Garelik B, Manos G, Hochhaus A 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.
- Cortes JE et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the Phase 2 PACE trial. *Blood*. 132(4), 393-404 (2018).
- Cross N C, White HE, Müller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012 Apr 16. doi: 10.1038/leu.2012.104.
- Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase,

- chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010; 362: 2260--2270.
- Khoury HJ et al. Analysis of the cardiovascular risk profile of Ph⁺ leukemia patients treated with ponatinib. *J Clin Oncol.* 2013; 31(15 suppl),7048–7048 .
 - Luatti S, Castagnetti F, Marzocchi G et al. Additional chromosome abnormalities in Philadelphia positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood.* 2012;120(4):761-767.
 - Luskin MR. Chronic Myeloid Leukemia and pregnancy: patient and partner perspectives. *Expert Rev Hematol.* 2018 Aug;11(8):597-99.
 - Mahon FX, Réa 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, multicenter Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11 (11):1029-35.
 - Hochhaus A, Saglio G, Hughes T P et al. Long-term benefits and risks of front line nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia.* 2016;30:1044–54
 - Hochhaus A, Baccarani M, Hehlmann R et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020;34:966-984.



Linfomas

Coordinadora:

Laura Korin
laurakorin32@gmail.com

Autores:

Agriello, Evangelina	Márquez, Marisa
Alfonso, Graciela	Martínez, Enriqueta
Ardaiz, María	Montes de Oca, Viviana
Arriola, Juan	Narbaitz, Marina
Cacchione, Roberto	Negri Aranguren, Florencia
Castro Ríos, Miguel	Otero, Victoria
Cristaldo, Nancy	Palmer, Luis
Cugliari, María Silvana	Pavlovsky, Astrid
De Dios Soler, Marcela	Pavlovsky, Miguel
Dragosky, Marta	Penalba, Romina
Fiad, Lorena	Pereyra, Patricio
Flagel, Santiago	Picón, Armando
Garate, Gonzalo	Riveros, Dardo
Giannini, María Elvira	Rodríguez, Andrea
González, Miguel	Ruades, Amanda
Guanchiale, Luciana	Stemmelin, Germán
Iommi, Paula	Tartas, Norma
Kalmus, Mariana	Trucco, José
Lang, Cecilia	Verón, David
Luchetta, Patricia	Vijnovich, Anahí
Mahuad, Carolina	Zerga, Marta

Declaración de conflictos de interés:

Laura Korin declara haber recibido honorarios por parte de Takeda y Sandoz por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado y por parte de Roche y Takeda por concepto de consultorías. Graciela Alfonso declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y AstraZeneca por concepto de asesorías en las que ha participado. Juan Arriola declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de actividades educativas en las que ha participado y por parte de Takeda, Sanofi y Janssen por concepto de consultorías y asesorías. María Silvana Cugliari declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, Janssen, Roche, Genzyme, Sandoz y AstraZeneca por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Lorena Fiad declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de actividades educativas y por parte de Roche por asesorías en las que ha participado. Gonzalo Garate declara haber recibido honorarios por parte de Janssen por concepto de conferencias en las que ha participado y por asesoría / consultoría. Por parte de Takeda por concepto de actividades educativas en las que ha participado y por parte de Varifarma por concepto de fondos para un miembro de su equipo de trabajo. Elvira Giannini declara haber recibido honorarios por parte de Janssen y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Miguel Gonzales declara haber recibido honorarios por parte de BMS por concepto de conferencias, y de Novartis por concepto de actividades educativas. Carolina Mahuad declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, AstraZeneca y Roche por concepto de asesoría / conferencias y actividades educativas y por parte de Janssen, Raffo y Sandoz conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Marisa Márquez declara haber recibido honorarios por parte de Roche por concepto de conferencias, actividades educativas, consultorías / asesorías en las que ha participado, y por parte de Takeda y Server por concepto de consultorías / asesorías. Marina Narbaitz declara haber recibido honorarios por parte de Takeda y Roche en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Florencia Negri Aranguren declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de asesorías / consultorías en las que ha participado. Victoria Otero declara recibir honorarios como empleada de laboratorio AstraZeneca. Astrid Pavlovsky declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, MSD y Roche por concepto de conferencias, actividades educativas consultorías / asesorías en las que ha participado. Miguel Pavlovsky declara haber recibido

honorarios por parte de Janssen, Abbvie, Astra Zeneca, Varifarma, Pint Pharma y Merck por concepto de conferencias y asesorías en las que ha participado y becas para asistencia a congresos por parte de Roche, Janssen, Abbvie, Raffo y Astra. Dardo Riveros declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Janssen, Amgen, Abbvie y Takeda por concepto de conferencias, actividades educativas y consultorías / asesorías en las que ha participado. Amanda Ruades declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de conferencias en las que ha participado. Germán Stemmelin declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Janssen, Takeda, BMS, AstraZeneca y Teva por concepto de conferencias en las que ha participado y por parte de Roche, Janssen, Takeda, Teva, Abbvie, BMS, Novartis por concepto de asesorías / consultorías en las que ha participado. David Verón declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Marta Zerga declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Astra Zeneca, Sandoz, Teva y Merck por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado y por parte de Takeda, Merck y Janssen por concepto de consultorías / asesorías. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Linfoma difuso de células grandes B.....	497
Linfoma folicular	515
Linfoma folicular transformado	519
Linfoma del manto	523
Linfoma primario mediastinal.....	531
Linfoma Burkitt	537
Linfoma gástrico	541
Linfoma marginal esplénico.....	547
Linfoma primario del sistema nervioso central	551
Linfoma de órbita y anexos oculares	557
Linfoma y HIV.....	563
Linfomas en inmunocomprometidos	573
Linfoma no Hodgkin T periféricos	577
Linfomas cutáneos T	587
Linfomas cutáneos B.....	597
Linfoma de Hodgkin clásico.....	603
Anexo: esquemas de tratamiento	621

Linfoma difuso de células grandes B



Introducción

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el linfoma más frecuente, constituyendo el 35% de todos los linfomas no Hodgkin. También es el linfoma más frecuente asociado a la infección por VIH. Su incidencia aumenta con la edad. Se trata de una entidad heterogénea, actualmente considerado un síndrome clínico-patológico (Tabla 1). La presentación clínica puede ser nodal o extranodal y se caracteriza por un alto índice de crecimiento, con síntomas que dependen de la localización tumoral. Su rápida progresión explica el diagnóstico en estadios precoces (I y II), a diferencia de lo que ocurre en otros linfomas de comportamiento indolente. Por esta misma razón, y por la mayor cohesividad de las células que lo componen, el compromiso de médula ósea (MO) al diagnóstico es menos frecuente, observándose en el 30% de los casos. Sin embargo, el 60% de los pacientes tiene estadios III o IV al debut. El 40% de los LDCGB se origina en tejido linfoide de localización extraganglionar, siendo los sitios más frecuentes el tubo digestivo y el cavum. Los síntomas B se presentan en el 30% de los casos. En el laboratorio, la cifra de LDH representa una medida de la carga tumoral, encontrándose incrementada en el 50% de los pacientes. Ciertos subtipos histológicos dentro del grupo constituyen verdaderos síndromes clínicos particulares, tales como el linfoma difuso de células grandes primario mediastinal, el linfoma primario de SNC o el linfoma difuso de células grandes B rico en células T, con consideraciones pronósticas y terapéuticas particulares.

Factores pronósticos

1) Clínicos:

El índice pronóstico internacional (IPI) continúa siendo la herramienta clínica más importante, de fácil aplicabilidad y extensamente validada, antes y luego de la utilización del rituximab (Tablas 1 y 2).

El SNC-IPI es un índice pronóstico que se utiliza para evaluar el riesgo de recaída en el sistema nervioso central (tablas 3a y 3b).

Tabla 1. IPI

IPI	Puntaje	NCCN-IPI	Puntaje	
Edad > 60 a	1	Edad	>40 y < 60	1
PS > 1	1		>60 y < 75	2
Estadio III-IV	1		>75	3
LDH > 1 VN	1	PS > 1		1
Extranodal > 1	1	Estadio III-IV		1
		LDH	>1 y < 3 VN	1
			>3 VN	2
		Extranodal > 1		1

Tabla 2. NCCN IPI

Categoría	IPI	NCCN-IPI
Bajo	0-1	0-1
Bajo-intermedio	2	2-3
Intermedio-alto	3	4-5
Alto	4-5	6-8

Riesgo según IPI y NCCN-IPI.

Tabla 3a. SNC-IPI

Variable	Riesgo	
Edad >60 años	Riesgo bajo	0-1
LDH > normal	Riesgo intermedio	2-3
Estado funcional >1	Riesgo alto	4-6
Estadío III o IV		
Compromiso extranodal >1 sitio		
Compromiso riñón o glándula suprarrenal		

Tabla 3b. Riesgo de recaída a 2 años según SNC-IPI

Nº de factores de riesgo	Riesgo de recaída (%)
0	0
1	0.8
2	2.4
3	4.7
4	7.4
5	15
6	32.5

2) Biológicos:

- Los genes más comúnmente rearrreglados en el LDCGB son el *BCL-6* (30% de los casos), el *BCL-2* (20% de los casos) y el *c-MYC* (5-10% de los casos). El rearrreglo *c-MYC* se asocia a peor pronóstico, con respuesta disminuida a la quimioterapia incluyendo rituximab y autotrasplante. Los linfomas denominados “doble/triple hit” son variantes con alta tasa de proliferación, cuyo diagnóstico se realiza al detectar los rearrreglos de los genes *c-MYC*, *BCL-2* y/o *BCL6* por técnica de FISH, actualmente denominados linfomas B de alto grado con rearrreglos del *c-MYC*, *BCL-2* y/o *BCL6*.
- Utilizando técnicas de microarray se los puede dividir de acuerdo a la célula de origen en centro germinal y de célula B activada. La variante de célula B activada muestra diferencias pronósticas significativas, con resultados inferiores en supervivencia libre de eventos y supervivencia global.

Diagnóstico

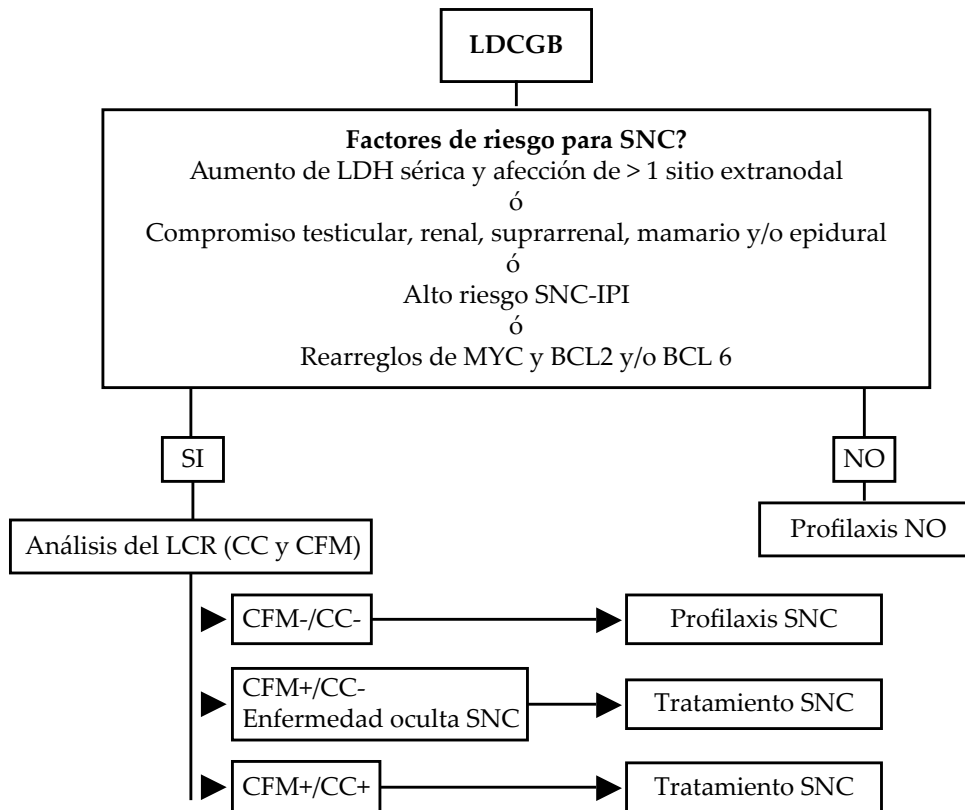
- La única herramienta válida para el diagnóstico de LDCGB es el examen histopatológico, y debe ser realizado preferentemente sobre material obtenido por biopsia escisional (no por punción).

Estadificación

- Historia clínica completa con examen físico. Interrogatorio de síntomas B. Consignar si se trata de enfermedad voluminosa (se consideran voluminosos aquellos ganglios que superan los 10 cm, aunque existe controversia en este punto, ya que algunos grupos lo consideran a partir de los 5 o 7 cm).
- Hemograma y química general incluyendo LDH y beta 2 microglobulina. En mujeres fértiles test embarazo.
- Serologías virales: VIH, hepatitis C y hepatitis B.
- Estudios de imágenes: de elección PET/TC con FDG. De no estar disponible pan TAC.
- Evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- Asesoramiento en lo concerniente a preservación de la fertilidad y métodos de anticoncepción durante el tratamiento.
- Biopsia de médula ósea (puede omitirse de presentar compromiso evidente por PET/TC).
- Punción lumbar con estudio de LCR que incluya citometría de flujo en población de riesgo (ver figura 1). Tener en cuenta que 12% de los pacientes con infiltración en SNC (enfermedad oculta) sólo pueden ser detectados por CFM.

En los pacientes en los que se compruebe compromiso de SNC deberá solicitarse evaluación oftalmológica con lámpara de hendidura, ecografía de testículo y evaluación cognitiva.

Figura 1. Algoritmo para la evaluación del compromiso de SNC en LDCGB.



Histopatología

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) se subdivide en variantes morfológicas, subtipos moleculares y entidades distintivas (**Tabla 4**). Sin embargo, muchos casos son biológicamente heterogéneos sin criterios claros para su subdivisión, por lo que se denominan LDCGB, NOS no perteneciendo a ninguna categoría diagnóstica específica. Éstos, **además de presentar variantes morfológicas**, se subdividen en subtipos **moleculares**: de células B centro germinales y de células B activadas (no centro germinal).

Tabla 4. Linfomas de células grandes B

Linfoma difuso de células grandes B, NOS

Variantes morfológicas

Centroblástico

Inmunoblástico

Anaplásico

Otros linfomas de células grandes B

Linfoma B rico en células T/ histiocitos

Linfoma primario difuso de células grandes B del sistema nervioso central.

Linfoma primario cutáneo difuso de células grandes B, tipo de la pierna

Linfoma difuso de células grandes B, EBV positivo, NOS

Linfoma difuso de células grandes B asociado a inflamación crónica

Granulomatosis linfomatoide

Linfoma de células grandes B asociado a reordenamiento de IRF4

Linfoma de células grandes B primario mediastinal (tímico)

Linfoma difuso de células grandes B intravascular

Linfoma difuso de células grandes B, ALK positivo
 Linfoma plasmablástico
 Linfoma difuso de células grandes B HHV-8 +
 Linfoma primario de efusiones

Linfomas de células grandes B de alto grado

Linfoma de células B de alto grado con reordenamiento de *MYC*, *BCL2* y/o *BCL6*.
 Linfoma de células B de alto grado, NOS

Linfoma de células B inclasificable

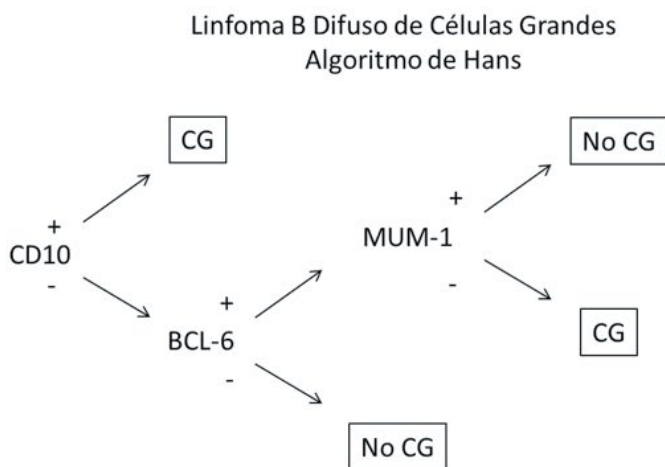
Linfoma de células B, inclasificable con características intermedias entre linfoma difuso de células grandes B y linfoma Hodgkin clásico

Características Inmunofenóticas

Inmunohistoquímica

Todos expresan marcadores B: CD20, CD79a y PAX-5.

El algoritmo de Hans utiliza tres marcadores para diferenciar entre células de origen centro germinal y no centro germinal: el CD10, BCL-6 y IRF4/MUM-1. Son considerados positivos si expresan en $\geq 30\%$ de las células tumorales. El CD10 es positivo en 30 a 50% de los casos, BCL-6 en 60 a 90% y MUM-1 en 35 a 65%. La proteína bcl-2 es positiva en 50% de los casos.

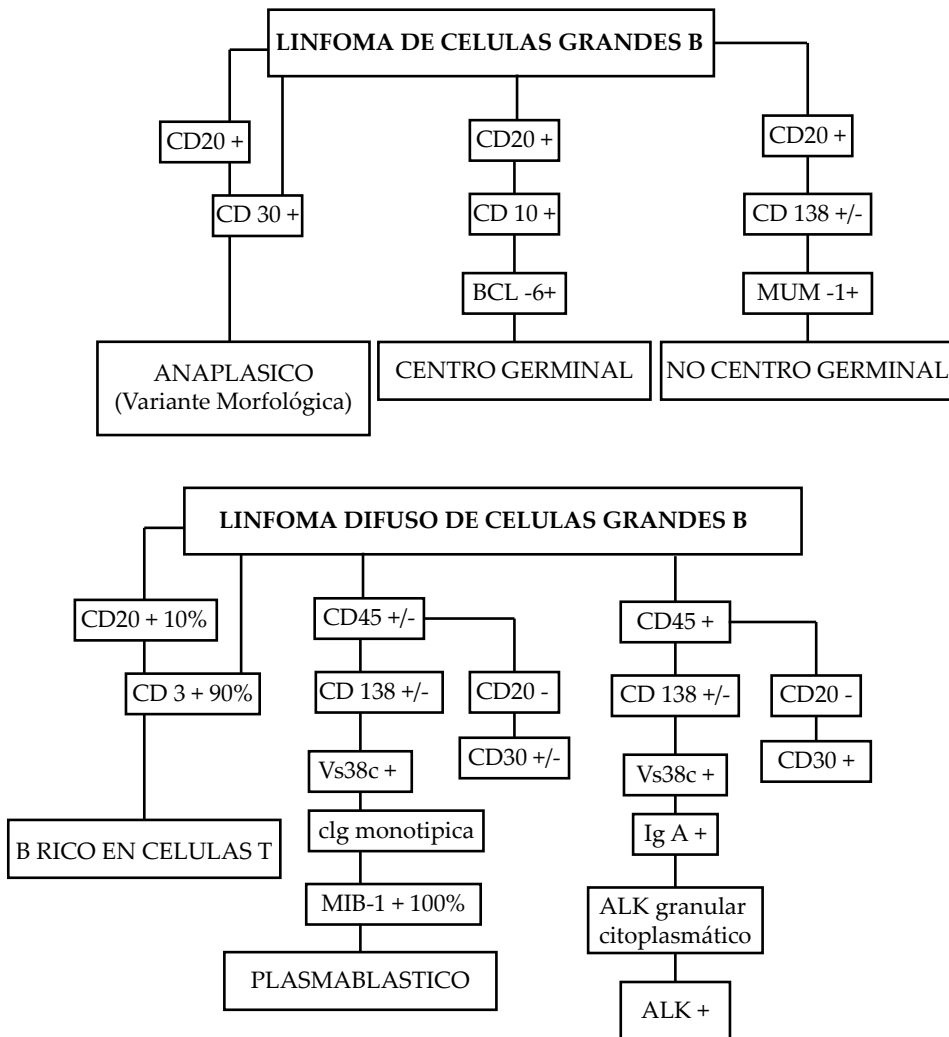


La diferenciación por inmunohistoquímica entre subgrupo centrogerminal (CG): CD10+, BCL-6+ vs no-CG: MUM-1+, no se correlacionaría con el pronóstico clínico, a diferencia de la división de los mismos basada en la expresión génica. La investigación de nuevas estrategias terapéuticas renovó el interés en la categorización de estos dos subtipos mediante inmunohistoquímica. En la actualización de 2017 se considera mandatoria la identificación de estos subtipos por IHQ, hasta que la determinación del perfil génico sea incorporada en la rutina diagnóstica. Un 5 a 10% de los casos expresa CD5, los cuales se distinguen del linfoma del manto variante blastoide por la ausencia de ciclina 1 (CCD-1). El CD30 puede expresarse en un 10-20% de los casos, especialmente en la variante anaplásica. Si se sospecha LDCGB pero el CD20 es negativo, se debe considerar la posibilidad de terapia previa con rituximab, linfoma de células grandes B ALK+, linfoma plasmablástico o plasmocitoma anaplásico. En estos casos se recomienda utilizar marcadores adicionales de linaje B como PAX-5 y CD79a.

Citometría de flujo multiparamétrica

	CD45	CD19	CD10	CD20	CD5	CD79b	CD200	CD43	CD38	CD81	CD95	CD39
LDGC CG	++	+	+	++	-	-/++	-	-	+/>++	+/>++	+	-/+
LDGC No CG	++	+	-	++	-	-/++	+	-/+	+/>++	+/>++	+/>++	+/>++

Los linfomas B con fuerte expresión proteica de CD38+++ y CD81+++ orientan a la búsqueda de rearrreglos del gen *MYC*. Se recomienda considerar estos marcadores en los paneles de rutina por CFM.



La actualización de la clasificación de 2017 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 sólo para el aspecto morfológico de algunos linfomas de alto grado.

	CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS	FRECUENCIA	
		ABC	CG
Rearreglos	Rearreglos de <i>BCL2</i>	<5%	40%
	Rearreglos de <i>BCL6</i>	25-30%	15%
	Rearreglos de <i>MYC</i> (<i>single hit</i>)	5-8%	5-8%
Alteración N° de copias	3q27 ganancia/amplificación (<i>BCL6</i>)	45%	15-20%
	6q21 delección (<i>PRDM1</i>)	45%	25%
	9p21 (<i>CDKN2A</i>)	40%	20%
	18q21 ganancias/amplificación (<i>BCL2</i>)	55%	15%
Mutaciones	<i>TP53</i>	25%	20%

Características genéticas de los LDCGB y frecuencia de acuerdo a la célula de origen (WHO 2017-Revised Edition)

Linfoma de células B de alto grado (LBAG)

Constituyen un grupo de linfomas agresivos que por razones biológicas y clínicas no deben ser clasificado como LDCGB NOS ni como linfomas de Burkitt.

Esta categoría comprende los linfomas B de alto grado con reordenamientos *MYC* y *BCL2* y/o *BCL6* (doble y triple *hit*) y los linfomas B de alto grado NOS.

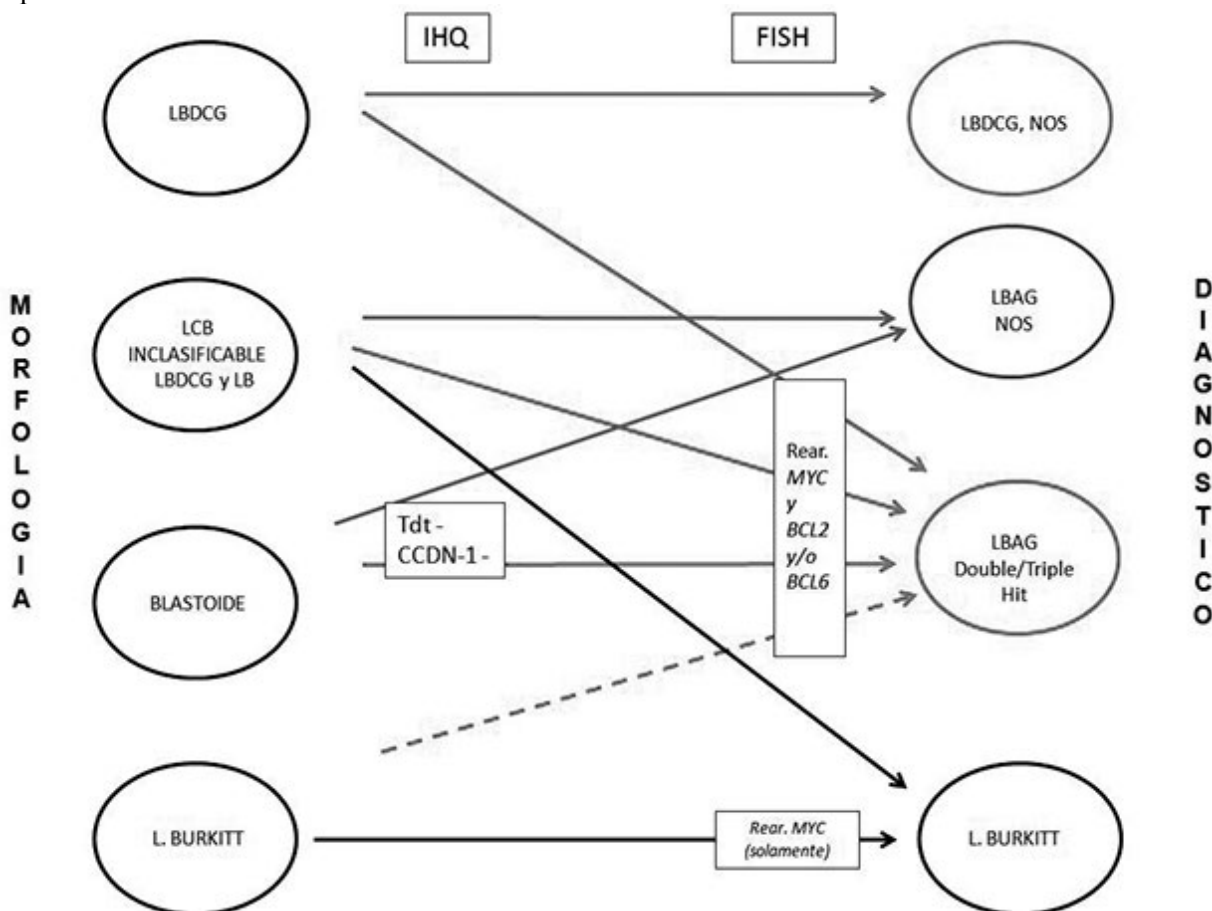
Especificar morfología: LDCGB, LCBI o blastoide (similar a linfoblastos)

Esta categoría **no incluye**:

- linfomas con rearrreglos de dos oncogenes que no involucren al gen *MYC*.
- linfomas con rearrreglos del gen *MYC* y otros genes (*BCL3*, *CCND1*, etc).
- leucemia/linfoma linfoblástico B con rearrreglos de *MYC* y *BCL2*.
- linfomas con antecedentes de pre-existencia de un linfoma indolente (ej.: linfoma folicular) y presencia de doble *hit*.

Linfomas de células B de alto grado, NOS

Se trata de casos con morfología de LCBI o blastoide que no presentan rearrreglos génicos como los doble/triple *hit*.



El diagnóstico de LDH y LTH requiere de técnicas de citogenética molecular (FISH) para la detección de rearrreglos de los genes *c-MYC*, *BCL2* y *BCL6*. El estudio por FISH puede ser realizado sobre células fijadas obtenidas del ganglio fresco o sobre muestras incluidas en parafina.

Se denominan **linfomas doble expresores (LDE)** a aquéllos que en la IHQ sobreexpresan *MYC* y *BCL2* pudiendo o no tener reordenamiento en el FISH. Los LDGCB doble expresores también predominan en edades más avanzadas (edad media 63 años), 52 a 82% se presentan en estadios avanzados III y IV y el 60% tiene IPI de 3-5. El 45 al 63% muestra un perfil de expresión de célula B activada. La condición de LDE no se considera un subrogante de LDH/LTH. El 80%-90% de los linfomas “doble *hit*” son “doble expresores”, mientras que < 20% de los “doble expresores” son “doble *hit*”. Existe controversia acerca de en qué pacientes con diagnóstico de LDCGB deberían investigarse los reordenamientos de los genes *MYC*,

BCL2 y *BCL6* mediante técnicas de FISH. Algunos patólogos sugieren que sean efectuados en todos los LDGCB, mientras que otros sugieren realizarlos en una selección de casos en base a la presentación clínica y a los aspectos anatomopatológicos. Ellos son:

- En linfomas con morfología intermedia entre LDGCB y Burkitt, linfomas con morfología blastoide o LDCGB con fenotipo centrogerminal que presenten mediante técnicas de inmunohistoquímica expresión de *BCL-2* > 50%, de *MYC* > 40% y de *Ki67* > 80%.
- En pacientes que se presenten con enfermedad diseminada o leucemizada, o con compromiso de SNC.
- En pacientes con linfomas B con características de LDCGB que no respondan a la terapia con R-CHOP o que presenten recaídas tempranas luego de la remisión completa (aun cuando la expresión de *MYC* sea <40%).

Tratamiento

Grandes estudios randomizados (MINT, estudio del Grupo GELA, RICOVER), demostraron la superioridad de la inmunoterapia, siendo el R-CHOP 21 el patrón de oro en primera línea (nivel de evidencia 1). De acuerdo a NCCN y SWOG (Grupo Oncológico del Sudoeste Americano), el tratamiento se determina según estadio y factores de riesgo (IPI).

Se consideran localizados los estadios I y II de Ann Arbor, y avanzados los III y IV

I. Tratamiento de los estadios precoces (I y II)

Tres categorías

Estadios I y II no voluminosos y sin factores de riesgo

(SLE a 10 años del 90%)

R-CHOP 21 x 3 + RT locorregional en campo comprometido (30-36 Gy) (Categoría 1).

En los casos en que estuviese disponible, el PET luego del tercer ciclo de R-CHOP permite decidir entre un ciclo adicional de R-CHOP en los casos negativos vs RT de consolidación en los PET +.

En aquellos casos en los que por localización la radioterapia estuviera desaconsejada (glándulas salivales, mama) se preferirá R-CHOP x 6.

Estadios I y II no voluminosos con factores de riesgo

(SLE a 5 años del 70%)

Factores de riesgo:

- LDH elevada
- Edad mayor de 60 años
- PS >2
- Síntomas B (Nivel de recomendación 2B)

R-CHOP 21 x 3 y RT en campo comprometido o R-CHOP 21 x 6.

La adición de radioterapia es discutida (2 B) si se realizan más de 3 ciclos.

Estadios I y II voluminosos

R-CHOP21 x 6 +/-RT locorregional (30-40 Gy en campos comprometidos) (Nivel evidencia 2a)

Presentan una supervivencia libre de eventos a 5 años del 49% (similar a la de la enfermedad avanzada).

Estos pacientes son tratados como los estadios avanzados con 6 ciclos de R-CHOP.

No existe consenso sobre el rol de la radioterapia en campo comprometido luego del tratamiento quimioterápico completo, dado que sólo mejoraría el control local de la enfermedad.

II. Tratamiento de los estadios avanzados (III y IV)

El tratamiento recomendado es:

R-CHOP 21 x 6 (nivel de evidencia 1)

En algunos casos de enfermedad voluminosa podría ser beneficiosa la RT (2B)

Se recomienda TC en la mitad del tratamiento para evaluación de respuesta interina. Se consideran con respuesta a los pacientes con reducciones > del 50% de la masa tumoral inicial. En ellos se completará con 6 ciclos.

Con reducciones inferiores al 50% luego de 3 ciclos se considera enfermedad refractaria debiendo pasar a una segunda línea de tratamiento. Al momento no hay evidencia para la toma de decisiones terapéuticas basadas en resultado de PET/TC interino.

Frente a los resultados limitados obtenidos en sobrevida global con R-CHOP en los pacientes menores de 60 años con IPI intermedio-alto y alto (22% de los casos) podrían considerarse otras alternativas más intensivas (R-ACVBP, R-DA-EPOCH o consolidación con altas dosis de quimioterapia y rescate de células progenitoras.(2B)

Consideraciones especiales de los estadios avanzados

En pacientes con función ventricular disminuida o pacientes frágiles pueden utilizarse esquemas tales como:

- R-mini –CHOP (en mayores de 80 años).
- R-CHOP con doxorubicina liposomal (30 mg/m²).
- R-CEPP (rituximab, etopósido, prednisona y procarbazona)
- R-CEOP (rituximab, ciclofosfamida, etopósido, vincristina y prednisona)
- R-GCVP (rituximab, gemcitabina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona)

III. Tratamiento de pacientes recaídos y refractarios

En la recaída se recomienda nueva biopsia del sitio clínico afectado.

La elección del esquema de rescate dependerá de:

- Factores del paciente (edad, comorbilidades, función cardíaca, etc.)
- Momento de la recaída. (precoz, tardía, estadio)
- Proyecto terapéutico (si es candidato a consolidación con autotrasplante)

Esquemas de segunda línea en pacientes candidatos a autotrasplante

El factor predictivo más importante para la elegibilidad para el trasplante autólogo es la quimiosensibilidad. Los mejores resultados se obtienen en pacientes que ingresan al TAMO en RC (PET negativo) luego de la QT de rescate.

Los esquemas incluyen:

- ESHAP
- ICE
- MINE o MIZE
- Vinorelbina, gemcitabina, oxaliplatino
- DHAP
- GEMOX

El estudio CORAL recomienda asociar rituximab a los protocolos ICE o DHAP por su baja toxicidad y por mostrar sinergia con la quimioterapia.

En este estudio se ha observado que si la recaída ocurre después de los 12 meses de la exposición al rituximab, ello no afectaría el pronóstico.

Se obtuvieron tasas de respuesta similares en ambas ramas (DHAP vs ICE): 63% luego de 3 ciclos.

En pacientes que han demostrado quimiosensibilidad, con estado funcional adecuado y edad menor de 65-70 años se realizará consolidación con altas dosis de quimioterapia con infusión de células progenitoras de sangre periférica (trasplante autólogo de médula ósea). Esta estrategia ha demostrado resultados superiores comparado con los regímenes de rescate convencionales (PARMA).

Podría adicionarse RT en campos voluminosos previamente comprometidos, pre o post trasplante autólogo de médula, de acuerdo a localización.

En pacientes refractarios o en recaída tras 2 líneas (con o sin TAMO) podrían utilizarse CAR-T pero éstas no están disponibles en nuestro medio.

Esquemas de segunda línea y terapias posteriores en pacientes NO candidatos a autotrasplante

En estos pacientes la intención es paliativa por lo que debe evaluarse el beneficio vs la toxicidad.

Los esquemas usados incluyen:

- CEPP
- EPOCH
- Lenalidomida (*no aprobada en esta indicación*)
- Ibrutinib (*no aprobado en esta indicación*)
- Polatuzumab en combinación con rituximab y bendamustina, (*no aprobado por ANMAT*)
- Monoterapia con rituximab
- Tafasitamab-lenalidomida (*no aprobado por ANMAT*)
- Selinexor (*no aprobado por ANMAT*)
- RT localizada

De acuerdo con NCCN todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que esté indicado.

Pacientes de edad avanzada

Resulta controversial la edad para definir paciente añoso.

Se recomienda:

- Evaluación geriátrica global
- Evaluación funcional respiratoria
- Prefase de corticoides (100 mg/día por 7 días; podría asociarse 1 mg de vincristina)
- Plan de profilaxis de lisis tumoral
- Profilaxis primaria con factores estimulantes de colonia
- En mayores de 80 años se propone R-mini CHOP.

Profilaxis del SNC

Se considera indicada en aquellos pacientes con factores de riesgo para presentar compromiso de SNC (ver figura 1)

El método de profilaxis es controvertido. Se recomiendan 4 a 8 dosis de medicación intratecal con dexametasona 4 mg, metotrexate 15 mg y/o citarabina 33 mg coincidiendo con cada ciclo de R-CHOP. Dada la prevalencia de compromiso parenquimatoso en las recaídas del SNC en la era rituximab, especialmente en ciertos subtipos (ej.: testículo), algunos grupos recomiendan la profilaxis con altas dosis de metotrexate IV (3,5 gr/m²: 20% en 15 minutos y el resto en infusión de no más de 3 horas) con rescate con leucovorina. Dicho tratamiento puede ser administrado en el intervalo en ciclos alternos o luego de completar la QT.

Tratamiento del LDCGB con compromiso sincrónico de SNC

- Compromiso parenquimatoso: 3.5 gr/m² IV de metotrexate con rescate con leucovorina los días 15 del R-CHOP, con soporte de factores estimulantes de colonias.
- Compromiso leptomeníngeo: 8 dosis de medicación intratecal con dexametasona 4 mg, metotrexate 15 mg y/o citarabina 33 mg durante el curso del tratamiento o medicación IV con 3,5 g m² de metotrexate con rescate con leucovorina.

En aquellos pacientes que alcanzan la RC y poseen buen estado funcional, puede considerarse la consolidación con TAMO.

Recomendaciones con el uso de metotrexato:

Tiene riesgo de toxicidad renal aguda del 5%

- Se debe evitar la asociación con otros nefrotóxicos: AINEs, quinolonas, penicilinas, sulfas.
- No debe administrarse sustancia de contraste endovenosa en las 48 horas anteriores y posteriores a las altas dosis de metotrexate.
- Considerar la posibilidad de concentración si el paciente posee un tercer espacio, lo cual prolongaría el efecto de la droga y la duración del rescate.

Variantes morfológicas que requieren consideraciones terapéuticas particulares.

- Linfoma plasmablastico:

Son linfomas que se describieron inicialmente en pacientes VIH positivos, ubicados preferentemente en la

cavidad oral.

Actualmente se reconoce que pueden aparecer en pacientes VIH negativos, manteniendo su tendencia a localizaciones extranodales (89%) y en cavidad oral (21%).

Se caracterizan por ser CD20 (-) por lo que no estaría indicada la adición de rituximab. Las respuestas al CHOP son malas. El 50% muestra mediana de supervivencia de 1 año. Se postulan protocolos de tratamiento con agregado de bortezomib.

- LDCGB de testículo:

Es el tumor testicular más frecuente en mayores de 60 años.

Presentan recaídas tardías (luego de 5 años de remisión) que pueden afectar el testículo contralateral o el SNC. Por ese motivo deben recibir profilaxis de SNC y radioterapia escrotal al completar la inmuno-QT con R-CHOP.

- LDCGB intravascular:

El linfoma prolifera en asociación con las células endoteliales, alterando la función de cualquier órgano involucrado. En Estados Unidos se han observado presentaciones en SNC y piel. En Asia se han descrito con hepatoesplenomegalia, pancitopenia y síndrome hemofagocítico.

Responden al tratamiento con R-CHOP con profilaxis de SNC. Se propone la consolidación con TAMO en primera remisión completa.

Reestadificación

- Se repiten todos los estudios que hayan sido positivos al inicio.
- PET/TC de fin de tratamiento: a las 3 semanas de la QT o a las 8 a 12 semanas luego de RT.

Seguimiento en pacientes en remisión completa luego de la primera línea de tratamiento

Se sugiere control clínico y de laboratorio:

- Cada 3 meses los primeros 2 años
- Cada 6 meses hasta los 5 años
- Anual por 5 años

Para los estudios de imágenes se recomienda:

- Estadíos localizados: no se recomienda repetir estudios de imágenes
- Estadíos avanzados: TC cada 6 meses los primeros 2 años

Tratamiento de los linfomas de alto grado con reordenamiento del *MYC* y *BCL2* y/o *BCL 6* (doble y triple *hit*)

Los LDH y LTH constituyen un dilema terapéutico debido a que los resultados pobres obtenidos con R-CHOP sugieren la necesidad de esquemas más intensivos, pero la edad avanzada de la mayor parte de los pacientes impide dicha estrategia. Por el compromiso del SNC frecuente debe investigarse sistemáticamente el LCR mediante citometría de flujo así como administrar QT intratecal profiláctica. Ello permitió reducir la recaída en SNC del 15 al 5% a los 3 años.

El análisis retrospectivo de las series más numerosas de pacientes ha mostrado resultados inferiores con R-CHOP en comparación con esquemas como R-DA EPOCH, CODOX M IVAC y R-HyperCVAD. Los mejores resultados corresponden al R-DA EPOCH, dada su menor toxicidad, considerando la edad avanzada de la mayor parte de los pacientes.

Resulta motivo de controversia si estos pacientes deben ser consolidados con trasplante autólogo una vez alcanzada la RC con el tratamiento de primera línea. Algunos autores proponen dicha consolidación, si bien dos series numerosas de pacientes no han mostrado beneficio en términos de SLP para los pacientes consolidados con TAMO una vez obtenida la primera RC

Aspectos pediátricos

1. Introducción

Los LDCGB representan el 10% de los LNH de la infancia, aumentando al 35-40% en los adolescentes entre 15-19 años. Estudios preliminares sugieren diferencias con respecto a la célula de origen, anomalías genéticas y respuesta a los tratamientos actuales, entre adultos y niños. Nuevas herramientas metodológicas como la determinación del perfil génico aumentarán nuestro conocimiento de la biología de los LDCGB en los chicos y las similitudes y diferencias con los adultos.

A diferencia de los otros tipos de linfomas pediátricos como el linfoma linfoblástico, el Burkitt o el anaplásico, que son entidades histopatológicas relativamente homogéneas, el LDCGB representa un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides.

Clínicamente se presentan más comúnmente en la segunda década de la vida, como formas ganglionares localizadas, lesiones focales hepáticas y/o esplénicas. Es muy poco frecuente (1-2%) el compromiso de la médula ósea y del sistema nervioso central

2. Anatomía patológica

- Histología

Los diagnósticos diferenciales del LDCGB incluyen el linfoma de Burkitt, el linfoma primario de mediastino, el linfoma linfoblástico de células B precursoras, el linfoma folicular y el linfoma de Hodgkin nodular a predominio linfocitario.

La distinción inmunofenotípica entre el Burkitt y el LDCGB es problemática porque ambos son CD 10 positivos, BCL6 positivos y BCL2 negativos. Desde el punto de vista morfológico la dificultad diagnóstica se plantea con el Burkitt atípico.

- Panel básico de IHQ

La mayoría de los LDCGB pediátricos expresan CD10 y BCL6 siendo la expresión de BCL2 menor al 40% de los casos. Esto, asociado a una morfología que semeja centroblastos sugiere un origen celular centro germinal.

- Perfil génico

Diferencias entre LDCGB del adulto y pediátrico

LDCGB	Adultos	Pediátricos
Origen	Centrogerminal/Cel B activada	Centro germinal (83%)
BCL2	Positivo	Negativo
BCL6	Poco presente	Presente+++
CD10	Poco presente	Positivo++
t(14;18)	Presente	Ausente

3. Estadificación

El grupo cooperativo alemán BFM en el protocolo NHL-BFM 95 define cuatro grupos de riesgo para estratificar e l tratamiento del linfoma de Burkitt y del linfoma difuso de células grandes

Grupo de riesgo	
1	Estadío I y II completamente reseado
2	Estadío I y II incompletamente reseado Estadío III y LDH <500 u/l
3	Estadío III y LDH 500 – 999 u/l Estadío IV o LLA– B con LDH <1000 u/l y sin compromiso del SNC
4	Estadío III – IV o LLA–B con LDH > 1000 u/l y/o compromiso de SN

Factores pronósticos

1. Edad

2. LDH

3. Status MO

4. Compromiso SNC

El valor de LDH inicial (> 500 u/l), el compromiso de la médula ósea (M2 – M3) y la edad (>15 años) parecerían ser de acuerdo a algunos análisis de regresión, variables independientes de mal pronóstico, no ocurriendo lo mismo con el compromiso inicial de sistema nervioso central. Sin embargo, para el BFM, la intensificación del tratamiento al mejorar significativamente los resultados le restarían valor a la LDH como factor de mal pronóstico.

Factor pronóstico	Categoría	pSLE4.a	Valor p
Edad	0-14 años	59± 2%	P= 0.0002
	>15 años	34± 7%	
LDH	<500 u/l	71± 4%	P<0.001
	>500 u/l	49± 3%	
MO	M1	63± 3%	P<0.001
	M2/ M3	38± 5%	
SNC	SNC+SNC-	50 ± 7%	P= 0.16
		58± 2%	

4. Tratamiento

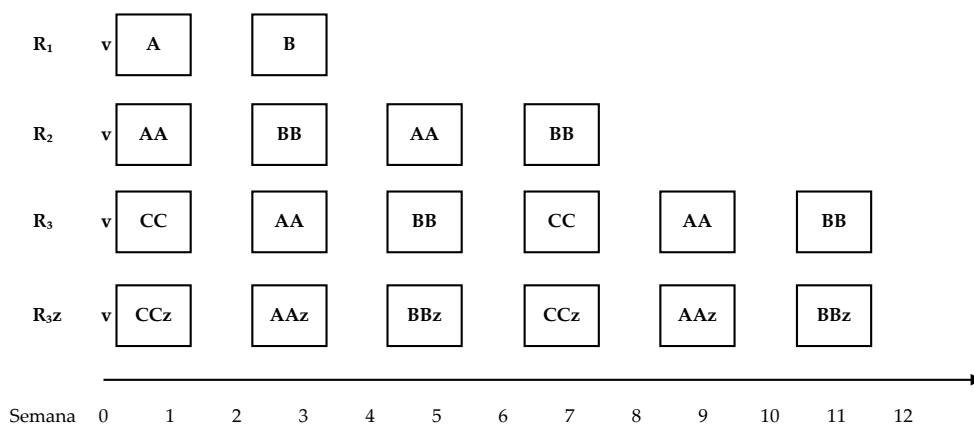
Las estrategias de tratamiento utilizadas para el linfoma de Burkitt, parecieran ser las más eficaces para niños con LDCGB. Sin embargo los chicos con linfoma primario de mediastino (LPM) podrían necesitar un tratamiento más específico.

Con esta estrategia los resultados del BFM (Grupo alemán) y de SFOP/LMB (Grupo francés), muestran una SLE global del 90-95% +/3% a 35 años.

La mayoría de los grupos estratifica el tratamiento de acuerdo al estadio, resecabilidad, LDH, compromiso de MO y SNC en 3 o 4 grupos de riesgo. Para el BFM y SFOP el 20% fue tratado en el riesgo bajo con sólo 2 bloques de quimioterapia, el 70% en el riesgo intermedio con 4 bloques y sólo el 10% de los pacientes recibió tratamientos más intensivos. Si bien el compromiso de SNC es bajo, ambos grupos incluyen en los bloques quimioterapia intratecal profiláctica, con la excepción por parte del grupo francés para las formas localizadas resecables.

G.A.T.L.A. 1-LNHP-2011

PLAN DE TRATAMIENTO PARA LNH-B / LLA-B



CENTRO _____ PACIENTE NRO. _____ DNI: _____

Nombre y apellido: _____ F.N. ___/___/___ Peso ___ kg Talla ___ cm Sc ___ m² Fecha ___/___/___

LNHP - 2011		PREFASE V	
G.A.T.L.A		(Prefase de Citorreducción)	

Dexa V.O.	10mg/m ² /d a 5 días		_____ mg
CFM	200 mg/m ² /d c/ MESMA		_____ mg
INF (1h)			

MXT / ARA-C / DMT IT	Punción Diagnóstico	MXT / ARA-C / DMT IT ____/____/____ mg
6 16	2 mg	< 1 año
8 20	4 mg	> 1 año y <2a
10 26	4 mg	> 2 años y <3a
12 30	4 mg	>3a

Comentarios _____

CENTRO _____ PACIENTE NRO. _____ DNI: _____

Nombre y apellido: _____ F.N. ___/___/___ Peso ___ kg Talla ___ cm Sc ___ m² Fecha ___/___/___

LNHP - 2011		Bloque A	
G.A.T.L.A			

Dexa V.O.	10mg/m ² /d		_____ mg/día
VP - 16 inf. (1h)	100 mg/m ² /d		_____ mg/día
ARA-C inf. (1h)	150 mg/m ² x 4 cada 12 hs.		_____ mg x 4
MTX-DI inf. (4h)	500 mg/m ² con rescate LC (RLC 12 mg/m ² EV / P.O. H 51 y 54)		_____ mg
IFO inf (1h)	800 mg/m ² /d con Mesna		_____ mg/día
	(MESNA 300 mg/m ² h 0.4 y 8)		_____ mg

MXT / ARA-C / DMT IT	Punción Dignóstico	MXT / ARA-C / DMT IT ____/____/____ mg
6 16	2 mg	< 1 año
8 20	4 mg	> 1 año y <2a
10 26	4 mg	> 2 años y <3a
12 30	4 mg	>3a

G. Blancos al iniciar: ___/mm³
 Neutrófilos : ___%
 Plaquetas : ___/mm³

Por favor incluir fechas y evitar planilla de toxicidad

Comentarios _____

Bloque AA

Día 1: similar al bloque A **EXCEPTO** que se agrega VCR y se escala MTX a 2 g/m²: vincristina 1.5 mg / m² (dosis máxima 2 mg) IV en bolo
 Metotrexato: dosis total 2 g/m² día en infusión de 4 hs. Rescate leucovorínico: horas 42, 48 y 54. A 15 mg /m² dosis IV

Días 234 y 5: similar al bloque A

Recomendaciones para la administración de HD MTX 2g /m² en infusión de 4 Hs.

Pre-hidratación desde 1hora antes de HDMTX 3000 ml/m². Alcalinización con bicarbonato de Na a 40 mEq/l. Cuando pH urinario > 7, comienza la administración de HDMTX (2g /m²), infundiéndolo de la siguiente manera: 0.5g /m² IV en bolo, seguido de 1.5 g /m² durante 4 horas en 200 ml de dextrosa al 5%. Monitoreo estricto del pH urinario. 6 hs. de post-hidratación. Si el pH urinario es < de 6.5 se indicará en bolo IV 12 mEq /m² de bicarbonato de Na

CENTRO _____ PACIENTE NRO. _____ DNI: _____

Nombre y apellido: _____ F.N. __/__/__ Peso __ kg Talla __cm Sc __m² Fecha __/__/__

LNHP - 2011 G.A.T.L.A				Bloque B
	Dexa V.O.	10mg/m ² /d	_____ mg/día	
	ADR inf. (1h)	25 mg/m ² /d	_____ mg/día	
	MTX-DI inf. (4h)	500 mg/m ² con rescate LC RLC 12 mg/m ² EV / P.O. (h 51 y 54)	_____ mg	
	CFM inf (1h)	200 mg/m ² /d con Mesna (MESNA 70 mg/m ² h 0.4 y 8)	_____ mg/día _____ mg	
	MXT / ARA-C / DMT IT	Punción Dignóstico	MXT / ARA-C / DMT IT ____/____/____ mg	
Día 1	2	3	4	5
G. Blancos al iniciar: ____/mm ³ Neutrófilos : ____% Plaquetas : ____/mm ³				
Por favor incluir fechas y evitar planilla de toxicidad Comentarios _____ _____				

Bloque BB

Día 1: Similar al bloque B, **EXCEPTO** que se agrega VCR y se modifica MTX:
 Vincristina 1.5 mg /m² (dosis máxima 2 mg) IV en bolo. Metotrexato dosis total 2 g /m² día en infusión de 4 hs
 Rescate leucovorínico: horas 42, 48 y 54. Dosis 15 mg /m² dosis IV
 * Iguales recomendaciones para HDMTX en infusión de 4 horas del bloque AA

Días 2- 3 – 4 y 5: Similar al bloque B

CENTRO _____ PACIENTE NRO. _____ DNI: _____

Nombre y apellido: _____ F.N. __/__/__ Peso __ kg Talla __cm Sc __m² Fecha __/__/__

LNHP - 2011 G.A.T.L.A		Bloque CC	
	Dexa V.O.	20mg/m ² /d	_____ mg/día
	VDS E.V.	3 mg/m ² (max. 5 mg)	_____ mg
	ARA-C AD inf. (3h)	2 g/m ² (cada 12h)	_____ g x 4
	VP - 16 inf. (1h)	150 mg/m ² /d	_____ mg/día
	MXT / ARA-C / DMT IT	Punción Dignóstico	MXT / ARA-C / DMT IT ____/____/____ mg
Día 1	6	16	2 mg < 1 año
2	8	20	4 mg > 1 año y <2a
3	10	26	4 mg > 2 años y <3a
4	12	30	4 mg >3a
5	Administrar GCS-F 5 µg/kg/d SC 24 hs. Después de finalizada la QT (día 6) durante 10-14 días		
G. Blancos al iniciar:	_____ /mm ³	GCF	
Neutrófilos	: _____ %	Dosis _____ mcg/kg/dsc	
Plaquetas	: _____ /mm ³	Desde __/__/__	Hasta __/__/__
		Total días: _____	
Por favor incluir fechas y evitar planilla de toxicidad			
Comentarios _____			

Bibliografía

- Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103(1):275-282.
- 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(1):90-99.
- Peñalver FJ. Guidelines for diagnosis, prevention and management of central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma patients by the Spanish Lymphoma Group (GELTAMO). *Haematologica*. 2017;102(2):235-245.
- Aukema S, Siebert R, Shcuuring E et al. Double hit B cell lymphoma. *Blood*. 2011; 117: 2319-2331.
- Oki Y, Noorani M, Lin P et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol*. 2014; 166: 891-901.
- Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M et al. Concurrent expression of MYC/BCL2 protein in newly diagnosed DLBCL is not associated with an inferior survival following EPOCH-R therapy. *Blood*. 2013, ab. 3029.
- Petrich AM, Cassaday RD, Press OW et al. Impact of induction regimen and consolidative stem cell transplantation in patients with double hit lymphoma: a large multicenter retrospective analysis. *Blood*. 2013, ab. 640.
- Swerdlow S, Campo E, Pileri S et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-2390.
- Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010;362: 1417-29.
- Armitage JO. My Treatment Approach to patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87: 161-171.
- NCCN. Guías 2016.
- Cheson B et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:579-586.
- Friedberg JW. Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Hematology*. 2011:498-505.
- Gisselbrecht C et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol*. 2010;28:4184-4190.
- Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010;116(24):5103-5110.
- F Zaja, V Tomadini, A Zaccaria et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2006; 47:2174-2180.
- Hochberg J, Waxman IM, Kelly KM, Morris E, Cairo MS. Adolescent non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma. State of the science. *Br J Haematol*. 2009;144(1) : 24-40.
- Reiter A, Klapper W. Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children. *Br J Haematol*. Jul 2008 142(3) : 329-34.
- Minard-Colin V, Brugières L, Reiter A, Cairo MS, Gross TG, Woessmann W et al. Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 20;33(27):2963-74.

Linfoma folicular



Introducción

El linfoma folicular (LF) es el segundo LNH más frecuente en occidente, representando el 20-30% del total de los linfomas no Hodgkin. La incidencia anual se ha incrementado, aumentando de 2-3/100.000 habitantes durante la década del 50, a 5/100.00 recientemente. La mayor frecuencia se observa en adultos en la sexta década de la vida, con una relación masculino/femenina de 1/1,7. Poco frecuente en menores de 20 años y en pacientes pediátricos hay predominio del sexo masculino.

La presentación habitual es en ganglios linfáticos, afectando también bazo, médula ósea, sangre y anillo de Waldeyer. Las localizaciones extraganglionares pueden ser piel, tracto gastrointestinal (en particular duodeno), anexos oculares, mama y testículos.

Al diagnóstico la mayoría de los pacientes presenta estadios avanzados, sólo un 1/3 presenta estadios I-II. La infiltración de la médula ósea se encuentra en el 40-70% de los casos.

Diagnóstico

- En todos los casos el diagnóstico idealmente será realizado por biopsia excisional de una localización ganglionar accesible, con revisión por un hematopatólogo experto. Efectuar nueva biopsia si el material es insuficiente.
- La aspiración con aguja fina no es apropiada para el diagnóstico.
- En caso de un ganglio sin fácil acceso, puede utilizarse la biopsia core (biopsia por punción con aguja gruesa).

Anatomía patológica

En la nueva actualización (OMS 2017) se mantienen los grados 1, 2 y 3a y 3b. Este último está más relacionado al linfoma difuso de células grandes con fenotipo centro germinal

- Panel diagnóstico de LF por IHC: CD20, CD3, CD5, CD10, CD21, CD23, BCL2, BCL6 y Ki67 (MIB-1).
- BCL2: se expresa en 85-90% de los casos grado 1-2 y en < 50% de los LF grado 3.
- Ki67 (MIB-1) índice de proliferación: < 20% en casos grado 1-2 y > 20% en grado 3.

Citometría de flujo multiparamétrica (CFM):

	CD45	CD19	CD10	CD20	CD5	CD23	CD79b	CD200	CD43	CD38
LF	++	+	+	+++	-	-/+	++	-	-	+

Citogenética/biología molecular

- Citogenética o FISH para investigación de t(14;18), rearrreglo IGH-BCL2.
- En los casos de LF en transformación se recomienda la evaluación de rearrreglos del gen *MYC* (t(8;14) o variantes).
- En pacientes jóvenes con enfermedad agresiva, infiltración del anillo de Waldeyer, y en ausencia de rearrreglos del BCL2 se sugiere la búsqueda de rearrreglos de IRF4.

Otras determinaciones esenciales:

- Examen físico completo
- Biopsia de médula ósea
- Tomografía computada de cuello, tórax y abdomen/pelvis o PET-TC de cuerpo entero (especialmente si se considera RT para estadios I-II)
- Laboratorio completo para evaluación clínica inicial:
 - Hemograma con frotis y recuento de plaquetas
 - LDH
 - β2 microglobulina
 - Ac. úrico, creatinina, Ca, P
 - Proteinograma
 - Serología para: hepatitis B (Ag superficie, Ac anti core), hepatitis C y HIV.
 - Test de embarazo para mujeres en edad fértil.

Nuevas entidades OMS 2017:

- Cuatro variantes de linfoma folicular se han descrito recientemente: (1) linfoma folicular in situ; (2) linfoma folicular tipo duodenal; (3) linfoma folicular testicular y (4) variante difusa del linfoma folicular
- **Neoplasia folicular in situ**
Es un hallazgo incidental, con bajo riesgo de progresión (<5%). Inicialmente llamado “linfoma folicular in situ” Se define por la colonización del centro germinal por células B clonales, con presencia de rearrreglo del gen *BCL2*. En ocasiones asociado a un linfoma folicular previo o sincrónico. Debe diferenciarse del compromiso parcial por un linfoma folicular.
- **Linfoma folicular de tipo duodenal**
Hallazgo generalmente incidental o en endoscopias realizadas por otras razones. Características morfológicas, inmunohistoquímicas y moleculares similares a las de los LF ganglionares. Pacientes adultos con predominio de sexo femenino. La mayoría son localizados, estadio IE o IIE. La evolución y sobrevida son excelentes aún sin tratamiento.
- **Linfoma folicular testicular**
Observado predominantemente en niños y con menor frecuencia en adultos. A diferencia del nodal, no presentan translocación de *BCL2*. Citológicamente son células grandes, usualmente grado 3A. De buen pronóstico.
- **Variante difusa del linfoma folicular**
Enfermedad localizada. Ganglios inguinales grandes, con inmunofenotipo folicular centrogerminal, delección de 1p36 y ausencia de expresión y reordenamiento *BCL2*.

Linfoma folicular de tipo pediátrico

Niños y adultos jóvenes, predominio sexo masculino. Clínicamente presentación nodal, cabeza y cuello. Excelente pronóstico «*watch and wait*». Para algunos estudios «Proliferación benigna clonal con bajo potencial maligno». Histológicamente: expansión de centros germinales grado 3, blastoides. Excluye casos con áreas difusas. Inmunofenotipo: CD10+, BCL6+, BCL2-/+ , MUM-1-. Alto índice proliferativo. Reordenamiento de IGH. Ausencia de t(14;18) Ausencia de reordenamiento *BCL2*, *BCL6* y *MYC*.

Factores pronósticos:**FLIPI1**

Parámetros	Factores adversos
Edad	>60
Estadio Ann Arbor	III-IV
Nivel de hemoglobina	<12 g/dl
Láctico deshidrogenasa	> nivel normal
Número de sitios ganglionares	≥5

Grupos de riesgo de acuerdo a los criterios FLIPI 1

	Número de factores adversos
Bajo	0 1
Intermedio	2
Alto	≥3

Tratamiento de estadios localizados

Definición de estadios localizados:

Estadios I y II A (ganglios contiguos cuando es estadio II)

1. Radioterapia (opción preferida) **Nivel 2A**

Las presentaciones localizadas de LF ocurren en el 20-30% de los casos (estadios I-II). Luego de dosis moderadas de radioterapia (25-35 Gy) se logra control a largo plazo y posiblemente cura. Aproximadamente 50% de los LF localizados se encontrarán libres de recaída a los 15 años del tratamiento de radioterapia. **No sería una opción la radioterapia para enfermedad ganglionar voluminosa (> 7 cm) y/o > de 3 áreas ganglionares comprometidas**

Radioterapia dosis y campos.

El sitio ganglionar comprometido (ISRT) es de elección y la dosis recomendada es de 24-30 Gy

Tratamiento de estadios avanzados

Consideraciones generales

En los últimos años se han registrado avances significativos en el tratamiento del LF con la utilización inicial de inmunoterapia (rituximab + quimioterapia) para estadios avanzados sintomáticos. Por el contrario, hasta hoy no se ha demostrado ningún beneficio de la intervención temprana en enfermos asintomáticos, sin compromiso de órgano blanco y sin masa dominante. Por este motivo el GELF (ver criterios) ha establecido criterios para decidir el comienzo del tratamiento.

Criterios GELF (Grupo de Estudio de Linfomas Foliculares)

- Compromiso de >3 áreas ganglionares, cada una con un diámetro > 3 cm.
- Cualquier masa ganglionar o extraganglionar con un diámetro > 7 cm.
- Síntomas B.
- Esplenomegalia sintomática.
- Compresión de órganos
- Derrame pleural o ascitis.
- Citopenias (leucocitos < 1.0 x 10⁹/L y/o plaquetas < 100 x 10⁹/L).
- Leucemia (> 5.0 x 10⁹/L de células malignas).

Recomendaciones para el tratamiento inicial de los estadios avanzados

a) Pacientes que no reúnen ningún criterio del sistema GELF

- Abstención de tratamiento. (Nivel 2A)
- Pueden considerarse las opciones terapéuticas indicadas para los pacientes que cumplen los criterios GELF. (Nivel 2 B)
- Rituximab monodroga para pacientes con bajo volumen tumoral o frágiles (Nivel 1)

b) Pacientes con ≥ 1 criterio del sistema GELF

- R -CHOP/21 x 6 ciclos. (Nivel 1)
- RBendamustina x 6 ciclos. (Nivel 1)
- RCVP/21 x 6 ciclos. (Nivel 1)
- Obinutuzumab – CHOP x 6 ciclos (Nivel 1)
- Obinutuzumab – CVP x 6 ciclos (Nivel 1)
- Obinutuzumab – bendamustina x 6 ciclos (Nivel 1)
- **R² (lenalidomida-rituximab), no aprobado en Argentina**
- Mantenimiento con rituximab (opcional) para pacientes que hayan obtenido RC/RP, dosis de 375 mg/ m² cada 2-3 meses durante 2 años. En discusión, ya que demostró ventaja en PFS pero no en sobrevida global comparado con observación (**Nivel 1**)

c) Pacientes añosos, con comorbilidades o mal estado funcional

- Rituximab monodroga.
- Clorambucilo o ciclofosfamida ± rituximab.
- Radioterapia en campos comprometidos, para enfermedad sintomática local con masa dominante.

- Terapia paliativa.
- Terapia paliativa.

Tratamiento de recaídas y refractarios

Al producirse una recaída pueden utilizarse los tratamientos usuales de 1ª línea, incluyendo el inicial, si la recaída se produce luego de >24 meses de la respuesta inicial.

En el caso de recaídas precoces antes de los 2 años (POD24) la indicación es utilizar regímenes alternativos al de inicio y de ser posible consolidar con trasplante autólogo.

La decisión del inicio de tratamiento se basa en los criterios de GELF como al diagnóstico inicial. La progresión y/o recaída de la enfermedad debe ser preferentemente documentada con estudio histológico.

Regímenes de tratamiento

El régimen de rescate depende de la eficacia del primer tratamiento.

Inmunoquimioterapia

- R-CVP , R-CHOP, R-bendamustina x 6 ciclos
- Obinutuzumab-bendamustina x 6 ciclos seguido por mantenimiento con obinutuzumab 1000 mg cada 2 meses (Nivel 1)
- Rituximab monoterapia
- **R² (lenalidomida-rituximab), no aprobado en Argentina**

Mantenimiento con rituximab (opcional) para pacientes que hayan obtenido RC/RP, dosis de 375 mg/m² cada 2-3 meses durante 2 años. **(Nivel I)**

Radioinmunoterapia

¹³¹I-tositumumab o Y90 ibritumomab tiutexan.

Utilizarla en pacientes con adecuada reserva de médula ósea y deberá ser realizada en centro especializado.

¹³¹I tositumumab ha sido usado en pacientes refractarios o transformados.

Nuevos agentes (en tercera línea)

Idelalisib: es un inhibidor de PI3K aprobado como monoterapia en Argentina en 2019 para linfoma folicular recaído/refractario al menos a 2 tratamientos previos, a raíz de estudios clínicos que demostraron efectividad en este subgrupo (tasa de respuesta global 56%, RC 14%). La dosis es 150 mg VO (2 veces por día). El tratamiento está indicado hasta progresión o toxicidad inaceptable. Atención a los EA más frecuentes diarrea, colitis, tos, pirexia, fatiga, neutropenia y elevación de transaminasas. Apropiaada profilaxis con TMS y monitoreo de CMV.

Copanlisib EV fue recientemente aprobado por FDA (no aprobado por ANMAT).

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

El empleo de altas dosis de quimioterapia, seguido de trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos, demostró prolongación del período libre de síntomas y la sobrevida global, en pacientes recaídos y refractarios y es una opción en enfermedad quimiosensible en recaídos antes de los 2 años **(nivel 2A)**

El trasplante alogénico está asociado a mayor incidencia de muerte relacionada al trasplante. Ha sido utilizado en pacientes jóvenes de alto riesgo, muy seleccionados.

Linfoma folicular transformado

El LF puede transformarse a un LNH agresivo, habitualmente LNH DCGB. La incidencia de esta transformación oscila entre el 2-3% por año. Persiste aún la controversia si la conducta expectante en pacientes con linfomas indolentes aumenta el riesgo de transformación.

Las manifestaciones sugestivas de transformación son: aumento de LDH, rápido crecimiento nodal, deterioro del estado general, aparición de síntomas B, crecimiento desproporcionado en una localización y nuevas localizaciones extraganglionares. La presencia de un foco hipermetabólico en PET/TC (SUV > 17), tiene un valor predictivo positivo cercano al 100%; no obstante, siempre que sea posible debe realizarse la

biopsia confirmatoria.

Una vez certificado el diagnóstico de transformación, el tratamiento es el del subtipo de linfoma involucrado. Un grupo seleccionado de pacientes podría tener evolución favorable con inmuno-quimioterapia, sin necesidad de consolidar con TAMO:

- Pacientes jóvenes (< 60 años)
- Sin tratamiento previo
- Transformación tardía (>18 meses)
- Transformados al diagnóstico

Bibliografía

- Tsang RW, Gospodarowicz MK. Radiation Therapy for localized low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Hematol Oncol*. 2005 Mar;23(1):10-7.
- Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's Lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 15;22(8):1454-9. Epub 2004 Mar 15.
- McLaughlin P, Fuller L, Redman J et al. Stage I-II low grade lymphomas: a prospective trial of combination chemotherapy and radiotherapy. *Ann Oncol*. 1991;2(suppl 2):137-140.
- MacManus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol*. 1996;14:1282-1290
- Marcus R. Use of rituximab in patients with follicular lymphoma. *Clinical Oncology*. 2006;19:38-49.
- Gribben JG. How I treat indolent lymphoma. *Blood*. 2007;109:4617-4626.
- Cheson B, Pfistner B, Juweid M, Gascoyne R et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumor burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *JCO* February 10, 2007 vol 25 , N°5:579-86.
- NCCN Guidelines, Version 3.2016. Follicular Lymphoma (grade 1-2).
- Reassessing the Standard of Care in Indolent Lymphoma: A Clinical Update to Improve Clinical Practice. Mathias Rummel. *The Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2010;8:S-1-S-14.
- Van Oers MH, Klasa R, Marcus RE et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapse-refractory follicular lymphoma in patients both with and without rituximab during induction, results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*. 2006, 108;3295-3301.
- Al Khabori. Autologous stem cell transplantation in Follicular lymphoma. A systematic review and meta analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104 (1) 18-28.
- Sonali M. Smith. What is the Best Strategy for Incorporating New Agents into the Current Treatment of Follicular Lymphoma?. *American Society of Clinical Oncology*. 2012; 48148.
- Dreyling M, Ghilmini M, Marcus R et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol*. 2011;22 (suppl 6) ;59-6.
- Salles G, Seymour JF, Offner F et al. PRIMA: a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2011;377:42-51.
- Jaffe ES, Harris NL, Swerdlow SH et al. Follicular lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, HarrisNL, editors. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon:IARC; 2017. pp 266–281.
- Martin P, Jung SH, Pitcher B et al. A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance). *Ann Oncol*. 2017;28:2806-2812.
- Fowler N, Davis R, Rawal S et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:1311-1318.
- Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;379:934-947.
- Leonard JP, Jung SH, Johnson J et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33:3635-3640.
- Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al. AUGMENT: A Phase III study of Lenlidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;

37:1188-1199.

- Witzig TE, Wiernik PH, Moore T et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:5404-5409.
- Rates and Outcomes of Follicular Lymphoma Transformation in the Immunochemotherapy Era. *Journal of Clinical Oncology.* 31(26) 3272-3278.
- Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med.* 2014;370(11):1008-1018.
- Salles G, Schuster SJ, de Vos S et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica.* 2017;102(4):e156-e159.

Linfoma del manto



1. Generalidades.

Definición

Se origina en los linfocitos B de la zona interna del manto. Frecuentemente, son linfocitos naïve pre-germinales. La patogénesis involucra una disrupción simultánea de los mecanismos implicados en la regulación del ciclo celular (sobrexpresión de ciclina D1, disminución de p14 y p16) y de las vías que intervienen en la respuesta al daño del DNA, la apoptosis (mutación del gen ATM, p53) y la sobrevida (sobrexpresión de Bcl2, AKT, mTOR, entre otros).

Epidemiología

Incidencia: 1-2/100.000 habitantes por año. Representa 6-9% de todos los linfomas no Hodgkin. (3% de los diagnosticados nuevos LNH NCCN 1)

Características clínicas

La edad media al diagnóstico es de 60-68 años con predominio masculino (2.5:1). El 70% se presenta en estadios IV con adenopatías generalizadas. El compromiso extranodal es muy frecuente, siendo los sitios más involucrados: médula ósea, bazo, hígado, tracto gastrointestinal y anillo de Waldeyer. La afectación gastrointestinal suele manifestarse como una poliposis múltiple cuya incidencia es más elevada si existe localización en anillo de Waldeyer. El compromiso de sangre periférica es frecuente y por citometría de flujo se detecta en la mayoría de los pacientes.

El pronóstico es heterogéneo, siendo generalmente una enfermedad incurable con los tratamientos habituales. Sin embargo, hoy se reconoce una mayor variabilidad tanto biológica como clínica, con casos de evolución muy agresiva y corta sobrevida y otros de comportamiento indolente y curso crónico.

2. Diagnóstico

La muestra adecuada para el estudio del LCM es la biopsia escisional o incisional de una localización ganglionar accesible, con revisión por un hematopatólogo experto. Efectuar nueva biopsia si el material es insuficiente.

La aspiración con aguja fina no es apropiada para el diagnóstico.

En caso de un ganglio sin fácil acceso, puede utilizarse la biopsia core (biopsia por punción con aguja gruesa).

a - Histopatología

Es una neoplasia de células B que se origina en el área del manto del folículo linfoide, cuyo patrón de crecimiento puede adoptar tres tipos: área del manto, nodular o difuso. Las células son pequeñas a medianas, monomorfas, de núcleos con irregularidad leve a marcada, cromatina dispersa y nucléolo poco conspicuo. Un 20% de los casos puede mostrar una citología que remeda linfoblastos, con células de tamaño mediano, “variante blastoide”. Con menor frecuencia se pueden ver variantes pleomórficas o de células pequeñas que remedan linfoma linfocítico o linfoma de la zona marginal.

La médula ósea muestra una infiltración que puede ser paratrabecular o central, intersticial o difusa.

El bazo puede estar infiltrado e inclusive ser el primer sitio de compromiso de la enfermedad. Este hecho debe ser recordado para diferenciarlo del esplénico de la zona marginal.

Diagnóstico diferencial

Debe realizarse según el patrón de crecimiento con procesos reactivos (hiperplasia del área del manto), linfoma folicular, linfoma de la zona marginal nodal, linfoma marginal esplénico, linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular, linfoma de pequeños linfocitos/leucemia linfática crónica. En las variantes blastoides con leucemia/ linfoma linfoblástico y en variantes pleomórficas con linfomas difusos de células grandes.

b - Características inmunofenotípicas

Con técnicas inmunohistoquímicas expresan CD20 +, CD5 +, CD43 +, BCL2+, siendo negativos para CD23, CD10, bcl-6 y MUM-1.

La marcación nuclear con CCD-1 (ciclina D1) es expresada en más de 95% de los casos, aun en los casos CD5 o CD23+. Existen casos raros negativos para la expresión de CCD-1 y t(11;14) que expresan CCD-2 o CCD-3 y casos con inmunofenotipo aberrante como ausencia de CD5.

SOX-11 es positivo en más del 90% de los casos incluyendo los CCD-1 negativos y casos blastoides. Se debe tener precaución porque la sensibilidad y especificidad de los distintos anticuerpos que marcan SOX-11 varían ampliamente.

El índice de proliferación mayor de 30% demostrado con MIB-1 (Ki67) se asocia a un peor pronóstico.

c- Citometría de flujo multiparamétrica (CFM)

En la inmunofenotipificación por CFM el diagnóstico diferencial más frecuente, es entre LCM y LLC.

	CD45	IgS	CD19	CD20	CD5	CD23	CD79b	CD200	CD43	CD38
LLC	++	-/+	++	+	++	++	-/+	++	++	-/+
LCM	++	++	++	++	++	-	++	-	++	+

d- Diagnósticos diferenciales

Figura 1. Diagnósticos diferenciales del patrón nodular

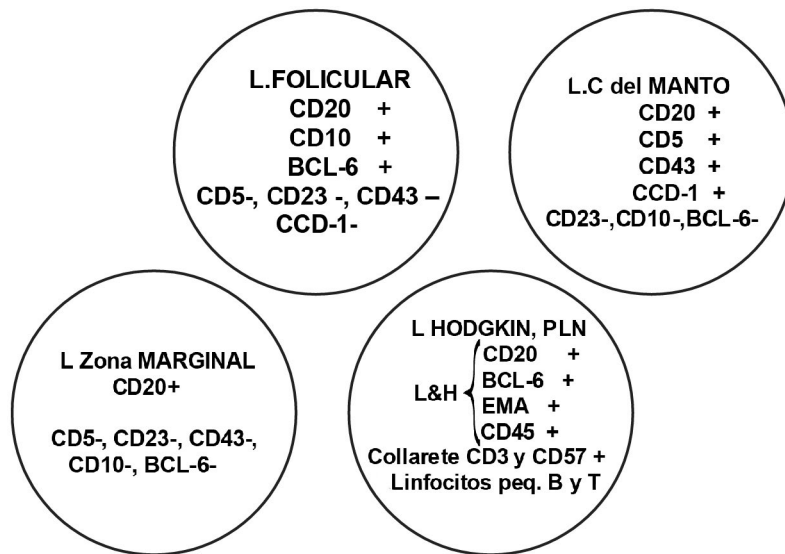
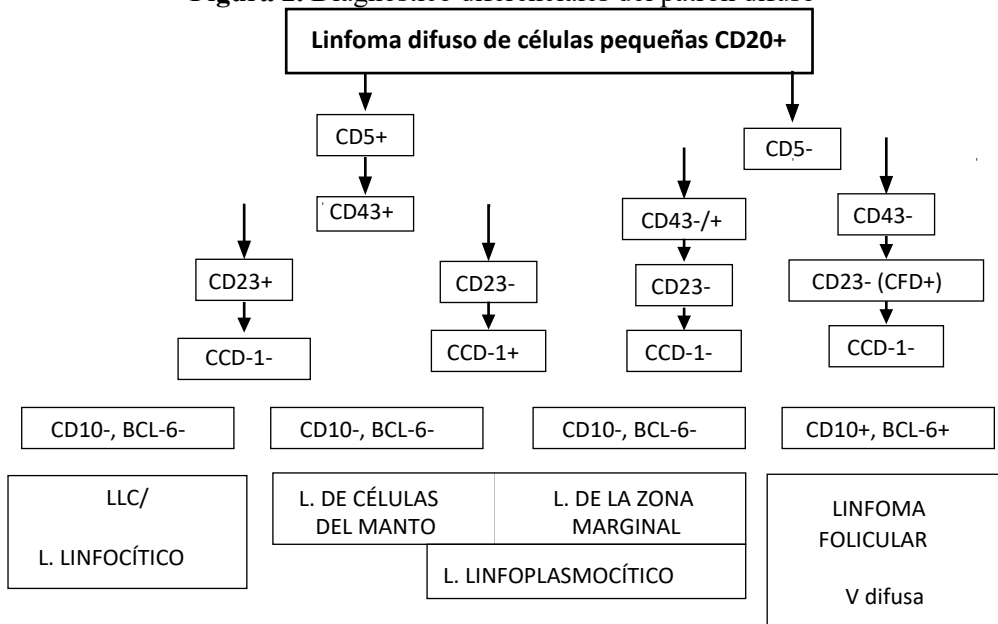


Figura 2. Diagnóstico diferenciales del patrón difuso



e- Genética

En más del 95% de los casos se detecta la presencia del rearrreglo IGH/CCND1 que es considerado el evento genético primario, siendo la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) la técnica más sensible para su evaluación. En el estudio citogenético se puede observar la translocación t(11;14)(q13;q32) hasta en el 75% de los casos.

Se ha descrito una variante rara con ciclina D1 negativa, que expresa niveles aumentados de ciclina D2 o D3. El SOX11 es un factor de transcripción expresado en más del 90% de los LCM, no en la variante indolente, y es rara su expresión en otros linfomas por lo que sería de utilidad en el diagnóstico diferencial de esta entidad.

Tabla 1. Sensibilidad de diferentes métodos para detectar la alteración genética característica

Método	Sensibilidad
Citogenético convencional	50-75%
Ciclina D1 por inmunohistoquímica en parafina	90%
FISH para t(11;14)	95-100%
PCR para t(11;14)	30-40%

Las mutaciones de TP53, detectadas por secuenciación, se han asociado a mal pronóstico y se aconseja la búsqueda de las mismas en pacientes con LCM típico con curso clínico agresivo, y en aquellos candidatos a trasplante.

La determinación del status mutacional de IGVH es útil para el diagnóstico de la variante clínicamente indolente del LCM (IGVH mutada).

3. Estadificación

- Interrogatorio y examen físico completo incluyendo examen de la región de Waldeyer, bazo e hígado. PS (ECOG) y presencia de síntomas B
- Laboratorio completo:
 - Hemograma con recuento de plaquetas
 - LDH
 - β2 microglobulina
 - Ac. úrico
 - Serología para: hepatitis B (Ag superficie, Ac anti core IgG, hepatitis C y HIV.
 - Test de embarazo para mujeres en edad fértil.
- PAMO y BMO con inmunohistoquímica y/o citometría de flujo. Detección de ciclina D1 en parafina por IHC, detección del rearrreglo IGH-CCND1 por FISH o t(11;14) por citogenética convencional.
- TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis.
- Ecocardiograma o cámara gamma.
- VEDA y VCC con biopsia: esencial para confirmar estadios I y II, cuando existe compromiso del anillo de Waldeyer o síntomas gastrointestinales (2a). No hay consenso acerca de la realización en todos los casos (2b).
- Profilaxis intratecal por punción lumbar: en la variante blastoide (2a).
- PET-TC: no hay consenso sobre su uso.

4. Pronóstico

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) y el Índice Pronóstico Internacional para Linfoma Folicular (FLI-PI) han sido utilizados en LCM, pero no permiten una buena separación de las curvas de supervivencia. Hoster y col. han descrito un nuevo índice pronóstico, llamado Índice Pronóstico Internacional para LCM (MIPI) (Qx [calculatehttps://www.qxmd.com/calculate/calculator_149/mipi-mantle-cell-lymphoma-prognosis](https://www.qxmd.com/calculate/calculator_149/mipi-mantle-cell-lymphoma-prognosis)). Las variables incluidas son edad, estado funcional, LDH, y recuento de leucocitos. El índice proliferativo, medido por el índice mitótico y el Ki67, es uno de los factores con mayor impacto pronóstico en LCM, encontrándose frecuentemente elevado en las variantes blastoideas y pleomórficas. El MIPI b incorpora el

Ki67, como variable biológica asociada, pero formando parte de una fórmula compleja. Recientemente se ha publicado un nuevo índice pronóstico que combina el MIPI con el índice Ki67 (valor de corte de $\geq 30\%$), logrando discriminar en 4 grupos de riesgo.

Tabla 2. MIPI. Puntaje simplificado

Puntos	Edad (años)	ECOG	LDH/LSN	Leucocitos/mm ³
0	<50	0-1	<0.67	<6.700
1	50-59	-	0.67-0.99	6.700-9.900
2	60-69	2-4	1-1.49	10.000-14.999
3	≥ 70 R	-	>1.5	≥ 15.000

Tabla 3. Grupos pronósticos (MIPI original)

Grupo de riesgo	Puntos	% de pacientes	Mediana de SG
Bajo	0-3	44	No alcanzada (60% vivos a 5 años)
Intermedio	4-5	35	51 meses
Alto	>5	21	29 meses

También han sido reconocidos como factores pronósticos adversos la morfología blástica, los cariotipos complejos y la mutación de P⁵³.

5. Recomendaciones terapéuticas

- Estadios tempranos (I-II)

Son muy infrecuentes y para ellos no existe una recomendación estándar.

- Estadios avanzados

Inducción: al diagnóstico todos los pacientes sintomáticos y asintomáticos con alta carga tumoral deben iniciar tratamiento (**1A**).

Existe un subgrupo de pacientes con una presentación clínica 'indolente', a quienes se podría tomar una conducta de 'watch and wait' inicialmente (ver sección D a continuación)

A. En pacientes jóvenes (<65 70a)

- La calidad de la remisión es un factor pronóstico importante en términos de sobrevida global. Por esta razón, el objetivo del tratamiento de primera línea debe ser alcanzar la remisión completa a nivel clínico. Toda la evidencia señala que la inclusión de altas dosis de Ara-C como parte de la inducción mejora los resultados en términos de RG, SLP y SG (**2A**)

Inducción con dosis intensificadas más TAMO:

- Esquema: 3 R-CHOP más 3 R-DHAP (alternados) + TAMO (**recomendación 2A**)

SLP de 68% a 2 años.

La inclusión de Ara-C en altas dosis mejora el porcentaje de RC.

En el estudio randomizado fase III, la tasa de tiempo a falla terapéutica fue significativamente mayor para el grupo experimental (9.1 años vs. 3.9; p= .038)

- R-DHAP x 4 + TAMO + Mantenimiento (**recomendación 2A**)

Se basa en los resultados de un estudio fase III del Grupo LySA (Le Gouill y col. NEJM 2017) consistió en cuatro ciclos de esquema R-DHAP seguidos por TAMO acondicionado con R-BEAM y luego randomizados entre observación y mantenimiento con rituximab a 375 mg/m² cada 2 meses por 3 años.

Tasa de respuesta global 89% y tasa de RC 77%

SLP (4 años) para las ramas observación vs mantenimiento fueron 64% vs 83% (p <0.001) y la SG a 4 años 80% vs. 89%, respectivamente (p 0.04).

- HyperCVAD-MTX/AraC-Rituximab ± TAMO (**recomendación 2A**)

Mejor porcentaje de RC que R-CHOP (87% vs 50%). Con un seguimiento de 15 años, la SG fue de 46% con una mediana de SG de 13.4 años.

La toxicidad hematológica es el efecto adverso más significativo con alta incidencia de neutropenia y trombocitopenia grado III/IV. El 30% no puede completar el tratamiento por toxicidad hematológica. Por esta razón, al ser comparado contra otros esquemas, la proporción de fracasos para recolectar un número adecuado de precursores hematopoyéticos, como paso previo a un eventual trasplante autólogo de médula ósea, es sustancialmente mayor.

Se recomienda reducir el número de ciclos a dos fases A y dos B si se planea consolidar con un trasplante autólogo de médula ósea (**2A**).

- Esquema nórdico (MCL-2)

Brevemente, el esquema nórdico MCL-2 consiste en 3 ciclos de maxi-CHOP más rituximab alternados con 3 ciclos de altas dosis de Ara-C, seguidos por TAMO condicionados con BEAM o BEAC.

A 6 años la sobrevida global y la SLP son de 70% y 66%, respectivamente.

No hay evidencia de la superioridad de algún esquema condicionante sobre el resto.

- Mantenimiento con rituximab post TAMO (recomendación categoría 1)

Su uso post TAMO mejoró la SLP y SG en comparación a la observación

Rituximab 375 mg/m² cada 2 meses por 3 años

- Consolidación con trasplante alogénico de MO

En el momento actual el TMO alogénico no tiene lugar en el tratamiento de primera línea.

B- En ancianos y no aptos para TAMO:

- Rituximab monoterapia

Como único agente no se encuentra recomendado (tasas de respuesta de 27%). Sí en combinación (2 A).

- R-CHOP

Ha demostrado ser efectivo en trabajos realizados por varios grupos, al compararlo con CHOP, tanto en respuestas totales, completas y tiempo de falla al tratamiento, con respuestas mayores al 90%, aunque mediana de SLP corta. También se han comprobado ventajas al compararlo con R-FC.

- R-bendamustina

Dos estudios han evidenciado mejor SLP sin diferencias en la sobrevida global, comparado con R-CHOP en primera línea en un grupo de pacientes con una media de edad de 70 años. A su vez demostró un mejor perfil de seguridad.

- VR-CAP

Si bien no está aprobado por ANMAT ha demostrado ser superior a R-CHOP en términos de SLP, aunque su uso se encuentra limitado por la toxicidad hematológica.

- R-BAC 500.

El grupo italiano FIL publicó el resultado de 57 pacientes mayores de 65 años tratados con R-BAC 500. La SLP a 3 años fue 75% aunque su uso se encuentra limitado por la toxicidad.

- R-CVP, clorambucilo-rituximab,

Por su menor toxicidad podría ser considerado en pacientes muy frágiles.

Mantenimiento con rituximab en pacientes no aptos a TAMO

El rol del mantenimiento posterior a esquemas a base de bendamustina aún no ha sido aclarado, si bien se acepta su uso en la práctica cotidiana

Podría considerarse **mantenimiento con rituximab** en pacientes que responden a R-CHOP.

C. Recomendaciones terapéuticas en pacientes recaídos

No existe un tratamiento de elección.

- Ibrutinib. Este inhibidor de la tirosin kinasa de Bruton ha sido aprobado en Argentina para su uso en

pacientes con linfoma de células del manto recaído. La dosis indicada es 560 mg/d vía oral y debe administrarse hasta la progresión o intolerancia. La aprobación surge del análisis de los resultados del estudio pivotal fase II. En el mismo se trataron 111 pacientes con LCM recaídos/ refractarios. La mediana de tratamientos previos fue 3, 11% habían sido sometidos a TAMO y 89% recibieron previamente inmunoterapia. El porcentaje de respuestas globales fue 67% (23% RC) con una mediana de duración de respuesta de 17.5 meses. La mediana de SLP fue de 13 meses y la mediana de SG 22.5 meses (seguimiento de 26.7 meses). Luego del inicio del tratamiento se observa linfocitosis transitoria en un tercio de los pacientes. Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea (54%), astenia (50%), náuseas (33%) y disnea (32%). Sangrado grado 3-4 se observa en el 6%. La incidencia de FA fue del 11% global, con una incidencia del 6% grado 3. Cabe mencionar que 10/12 pacientes que desarrollaron este evento presentaban antecedentes de enfermedad cardiovascular.

- **Acalabrutinib.** Es un inhibidor oral de tirosin kinasa de Bruton más específico que ibrutinib, lo cual reduciría el riesgo de ciertos efectos adversos. Acalabrutinib fue aprobado por FDA en 2017 y por ANMAT a fines del 2019, para LCM recaído/refractario en base a los resultados del estudio ACE-LY 004. La dosis de acalabrutinib es 100 mg dos veces por día vía oral hasta progresión o intolerancia. Con una mediana de seguimiento de 38.1 meses, en el estudio ACE-LY 004 se incluyeron 124 pacientes que alcanzaron una ORR del 81% con 48% de RC. La mediana de SLP fue de 22 meses y de SG 59.2 meses, no siendo alcanzada para el grupo de pacientes que habían recibido una sola terapia previa. No se reportaron episodios de fibrilación auricular grado III IV y la incidencia de hemorragias grado ≥ 3 fue 4%.
- **Lenalidomida.** De acuerdo a los resultados del estudio EMERGE de fase II, la lenalidomida como monodroga ha sido aprobada en Argentina para pacientes con LCM recaído luego de al menos dos líneas terapéuticas, una de la cuales debía incluir bortezomib. La dosis aprobada es 25 mg/día vía oral días 1-21 en ciclos de 28 días, administrado hasta la progresión o intolerancia. En el estudio EMERGE se incluyeron 134 pacientes con una mediana de 4 líneas de tratamiento previo. El porcentaje de respuestas globales fue 28% (7.5% RC/ucRC). Las medianas de SLP y SG fueron 4 y 19 meses, respectivamente. Los efectos adversos grados 3-4 más frecuentes fueron neutropenia (43%), trombocitopenia (28%), anemia (11%), neumonía (8%) y cansancio (7%).
- **Bortezomib:** ha mostrado tasas de respuesta globales del 33%, con RC del 8% empleado como única droga. Se lo ha combinado con agentes citotóxicos como bendamustina, gemcitabina, Ara-C y dexametasona con resultados promisorios. En una pequeña serie de pacientes previamente tratados, la combinación de bortezomib, rituximab y dexametasona obtuvo una respuesta global del 81.3% con una RC del 43 y una PFS de 12.1 meses.
- **Trasplante alogénico de médula ósea:** el uso del trasplante alogénico con acondicionamientos de intensidad reducida, ha mostrado su eficacia a largo plazo en pacientes con LCM recaídos y refractarios. Es una opción a considerar en nuestro medio en pacientes que han recaído tempranamente a un TAMO previo, o pacientes refractarios, siendo motivo de discusión individual para cada paciente, en el contexto de las nuevas terapias diana.
- En el año 2020 FDA aprobó terapia con células CART brexucabtagén autocel (tecartus), basado en estudio ZUMA-2 cuya actualización de datos al 2021, mostró con una mediana de seguimiento de 17.5 meses, tasa de respuesta completa de 67%. **Esta terapia no se encuentra disponible en Argentina.**

D- Variantes indolentes

Linfoma de células del manto leucémico, no nodal

Otros LCM pueden presentarse con compromiso de sangre periférica y médula ósea y usualmente esplénicos sin adenopatías significativas. Las células son generalmente pequeñas, remedan las de LLC, SOX-11 negativas y presentan hipermutación somática de IG.

Estos son clínicamente indolentes aunque anomalías secundarias citogenéticas/moleculares pueden también tornarse en formas agresivas.

No hay una conducta terapéutica estándar, siendo una posibilidad adoptar una estrategia de 'watch and wait'.

Neoplasia de células del manto *in situ*

Antes llamado LCM *in situ*, tiene un bajo índice de progresión. Se detecta por la presencia de células ciclina D1+ en la zona más interna del manto folicular. Generalmente es un hallazgo incidental en ocasiones asociado a otros linfomas. Debe ser diferenciado del patrón de manto de un típico LCM. No obstante, éstos, al igual que casos con bajo índice proliferativo, pueden ser relativamente indolentes.

Bibliografía

- Swerdlow SH, Campo E, Seto M et al. Mantle cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon:IARC; 2017. pp 285–290.
- Werdlow SH, Campo E, Seto M et al. Mantle cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon:IARC; 2008. pp 229–232.
- Navarro A, Royo C, Hernández L, Jares P, and Elías Campo. Molecular Pathogenesis of Mantle Cell Lymphoma: New Perspectives and Challenges with Clinical Implications. *Semin Hematol.* 2011; 48:155–165.
- Shah B, Martin P, and Sotomayor E. Mantle Cell Lymphoma: A Clinically Heterogeneous Disease in Need of Tailored Approaches. *Cancer Control.* 2012; 19:227-235.
- Hoster E, Dreyling M, Klapper W et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 2008;111:558–565.
- Determann O, Hoster E, Ott G et al. Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2008; 111:2385–2387.
- Visco C, Chiapella A, Nassi L et al. Rituximab, Bendamustine and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazioni Italiana Linfomi. *Lancet Haematol.* 2017; 4(1): e15-e23
- Le Gouille S, Thieblemont C, Oberic L et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in mantle cell lymphoma. *NEJM.* 2017. 377(13): 1250-1260.
- Chihara D, Cheah C, Westin J et al. Rituximab plus Hyper-CVAD alternating with Mtx/ARA-c in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: 15-year follow-up of a phase 2 study of the MD Anderson Cancer Centre. *BJH.* 2016; 172(1): 80-8.
- Wang ML, Blum KS, Martin P et al. Long-term follow up of MCL patients treated with single agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood.* 2015; 126(6): 739-45.
- Wang M, Rule S, Zinzani PL et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2018; 391(10121): 659-667.
- Wang ML. Poster #146, poster session. 16th ICML Lugano Meeting. 2021.
- Goy A, Sinha R, Williams M et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: a phase II MCL-001 (EMERGE) Study. *J Clin Oncol.* 2013; 31(29): 3688-3695.

Linfoma primario mediastinal (LPM)

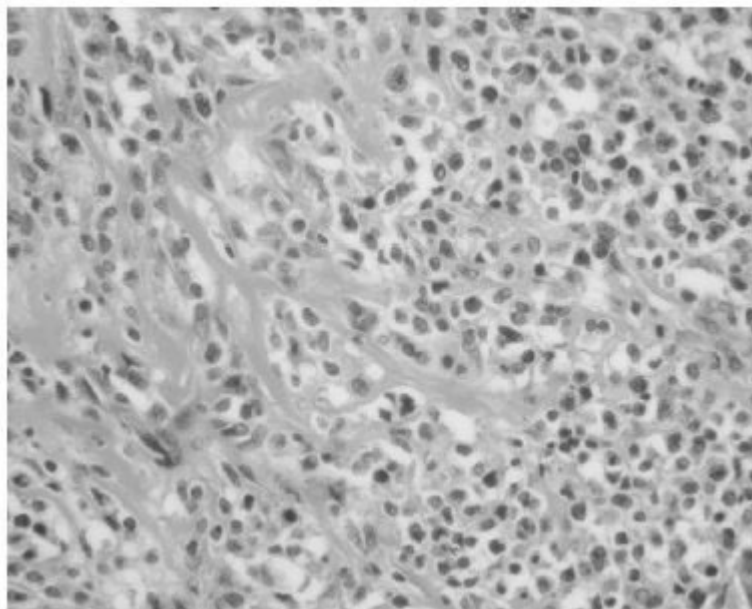


El LPM es un linfoma B de células grandes de origen tímico que constituye el 2%-5% de los linfomas no Hodgkin. Predomina en el sexo femenino, con una mediana de edad de 30 años. La presentación clínica más frecuente es la de una gran masa mediastinal y los síntomas en general derivan de la existencia de la misma. Dolor torácico, tos, pudiendo presentar signos de compresión de vena cava superior. En estos casos se observa edema facial, distensión de las venas del cuello, disnea, derrame pleural y se comprueba radiológicamente la presencia de una masa mediastinal. Puede infiltrar la pared torácica y las mamas; en ocasiones puede palparse una masa supraclavicular o supra esternal. Sólo 30% tienen síntomas B. Se considera estadio IV cuando presenta compromiso extra-torácico o compromiso pulmonar múltiple.

Figura 1. TAC de tórax



Figura 2. Imagen histológica de una biopsia de masa por toracotomía: Se observan células linfoides grandes rodeadas por áreas de fibrosis.



La expresión antigénica de las células malignas del LPM es:
Positiva para marcadores B: CD20, CD79a, CD19, PAX5, CD23+, CD 30 débil, MAL (en el 70%). Expresan

factores de transcripción: BOB1, OCT2. No expresan antígenos HLA I ni sIg.

Características genéticas más relevantes: 9p+:75% de los casos.

Tiene mutaciones en el gen supresor de señales de CK (SOCS1) y amplificación del c-Rel. Es posible que ganancias o amplificaciones del c-Rel contribuyan a la patogénesis del LPM.

Ausencia de rearrreglos bcl-2 y bcl-6.

Su firma génica es más parecida al LHC (linfoma de Hodgkin clásico), con activación constitutiva NFkB, ganancias 2p15(Rel) y 9p24(JAK2).

Estadificación:

- Historia clínica completa
- Biopsia incisional por toracotomía mínima. Inmunohistoquímica y citometría de flujo.
- Estudios de laboratorio: hemograma, VSG, glucemia, ionograma, urea, orina con sedimento, LDH, hepatograma, uricemia, B2 microglobulina (siempre es normal). Serología para hepatitis B y C, HIV.
- Imágenes: TAC o PET/TC.
- ECG, fracción de eyección ventricular izquierda en reposo (eco doppler color)
- Biopsia de médula ósea

Diagnósticos Diferenciales

- Linfoma de Hodgkin: CD15+, CD 30++
- Linfoma linfoblástico T
- Otros linfomas B de células grandes (siempre expresan sIg)
- Carcinomas: son citoqueratinas positivos.
- Linfoma de zona gris

Tratamiento

RCHOP-14 x 6 (SLP a 5 años 86-90%, SG 96-100%)

RDAEPOCH x 6 (SLP a 5 años 86-90%, SG 96-100%)

La RT sólo puede ser omitida en caso de tratamiento con R CHOP-14 o R da EPOCH y evaluación de la respuesta con PET -TC

Estudios recientes: Dunleavy (2013), IELSG 37 (2016-ICML 2021), LYSA (abstract ICML 2021) han demostrado la superioridad de regímenes intensos RDAEPOCH o RCHOP 14 en cuanto a SG y SLP versus R-CHOP/21 disminuyendo la necesidad de terapias posteriores y de utilizar radioterapia de consolidación.

Masa residual (MR). Más del 50% de los pacientes con LPM presentan MR mediastinal.

Se recomienda evaluación post fin de inmunoterapia con PET TC.

Evaluación interina:

Se debe realizar con TAC luego del 3er ciclo sólo para descartar progresión.

La persistencia de la masa inicial no debe interpretarse como falla al tratamiento.

Evaluación con PET TC de fin de tratamiento:

SD 1-3: Se puede omitir la RT. Sólo seguimiento con TAC

SD 4: RT o seguimiento con nuevo PET a las 8-12 semanas

SD 5: Se considera falla al tratamiento. Ver Enfermedad refractaria/recaída

En caso de RT se deben usar dosis de 30-36 Gy fraccionadas en 1.5-5 Gy.

No se recomienda el trasplante autólogo de células progenitoras como consolidación del tratamiento en pacientes que logren una primera RC post tratamiento mencionado.

Nuevas variables están siendo consideradas en este escenario como la Lesión Glicolítica Total (TLG) y el Volumen Metabólico Tumoral (MTV) que podrán contribuir a la toma de decisiones.

Tratamiento de rescate

La mayoría de los pacientes que recaen, lo hacen 12-24 meses después de haber completado la primera línea de tratamiento. Cuando la recidiva ocurre dentro de los tres primeros meses se trata de un linfoma primario refractario y tiene muy mal pronóstico.

Se recomienda confirmar la recaída con nueva biopsia.

El tratamiento de rescate incluye diferentes combinaciones de quimioterapia como el (R) ESHAP o el DHAP y el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH).

OTROS TRATAMIENTOS DE RESCATE:

Pembrolizumab (*Armand P. JCO 2019*)

Nivolumab y Brentuximab (*Zinzani P. JCO 2019*)

Seguimiento

El seguimiento de estos pacientes debe realizarse con TAC, se recomienda nuevo PET –TC sólo en caso de sospecha de recaída. En todo paciente que recibe RT mediastinal se recomienda control estricto cardiológico, tiroideo y de segundas neoplasias.

Bibliografía

- Tartas NE. Tratamiento del linfoma primario de mediastino (LPM). ¿Algo diferente del R-CHOP? Hematología. Vol. 16 N° 3: 166-169. Septiembre-Diciembre, 2012.
- Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. JCO. 1993; 11: 2306-2313.
- Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. JCO. 2005; 23: 5027-5033.
- Rieger M, Österborg A, Pettengeli et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group Study. Ann Oncol. 2011; 22: 664-670.
- Dunleavy K et al. The addition of rituximab to dose adjusted (DA)EPOCH obviates the need for radiation in the treatment of primary mediastinal large cell lymphoma (PMBL). A prospective study of 58 patients. Ann Oncol. 2008 suppl 4, abstract 043.
- Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013;368(15):1408-1416.
- Zinzani PL et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood. 2017;130: 267-270.
- Lees C et al. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. Br J Haematol. 2019 Feb 10. doi: 10.1111/bjh.15778.
- Armand P et al. Pembrolizumab in patients with relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) data from the key note-013 and keynote 170 studies. Blood. 2018, 132(suppl 1), 228.
- Aoki et al. High dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed / refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood Cancer J. 2015, 5, 372.
- Ceriani L, Milan L, Martelli M et al. Metabolic heterogeneity on baseline 18FDG-PET/CT. scan is a predictor of outcome in primary mediastinal B-cell lymphoma. Blood. 2018.
- Melani C, Advani RH, Roschewski M et al. End-of-treatment CT and serial FDG-PET Imaging to assess residual disease in primary mediastinal B-cell lymphoma [abstract]. Blood. 2017;130(suppl 1). Abstract 2859.
- Cavalli F, Ceriani L, Zucca E. Functional imaging using 18-fluorodeoxyglucose PET in the management of primary mediastinal large B-cell lymphoma: the contributions of the International Extranodal Lymphoma Study Group. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016; 35:e368-e375. (IELSG 37).
- Camus et al. Abstract #50. ICML 2021. LYSA Group.

- 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.
- Zinzani P, 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;37:3081-3089.

Linfoma de Burkitt



Introducción

El linfoma de Burkitt es un linfoma no Hodgkin B agresivo y poco frecuente (1% LNH) del cual se describen 3 variantes clínico-epidemiológicas en la última clasificación de la OMS: endémico (África región malaria endémica), esporádico y asociado a inmunodeficiencia. Translocaciones recíprocas del proto-oncogén *MYC* definen genéticamente a estas 3 variantes. Estos rearrreglos involucran al gen *MYC* en el brazo largo del cromosoma 8 (8q24) y a alguno de los genes que codifican para las cadenas de inmunoglobulinas: *IGH* en aproximadamente el 80% (t(8;14)), Ig kappa en un 15% (t(2; 8)) e Ig lambda en un 5% (t(8; 22)). Estudios recientes han identificado mutaciones recurrentes que, contribuyen a la linfomagenesis a través de mecanismos epigenéticos y transcripcionales, y podrían tratarse de blancos terapéuticos futuros: sinergismo entre *MYC* y vía PI3K/AKT/mTOR, activación oncogénica aumentada de *CCND3* y aumento de proteínas sensibles a inhibidores de BET. Las translocaciones del *MYC* pueden encontrarse también en otras neoplasias B como el LDCGB (LDCGB *single hit*) o asociado a rearrreglos del *BCL2* y/o *BCL6* (linfomas B de alto grado con rearrreglos del *MYC* y *BCL2* y/o *BCL6*). Existen otras neoplasias B maduras con morfología, inmunofenotipo y/o características moleculares (perfil de expresión génica) similares al linfoma de Burkitt pero sin rearrreglo del *MYC*: linfoma Burkitt-like con aberraciones del cromosoma 11q (BLL-11q). El BLL-11q se describe en pacientes jóvenes (edad media 15 años) inmunocompetentes como así también inmunocomprometidos post-transplantes con enfermedad nodal frecuentemente localizada, e incluye ganancias y/o pérdidas teloméricas del 11q; si bien se desconoce el manejo terapéutico óptimo, este linfoma tendría buenas tasas de supervivencia (entidad provisional según la OMS).

Clínica

Los pacientes con LB suelen presentar masas tumorales de crecimiento rápido con el consecuente riesgo de lisis tumoral espontánea. Habitualmente éstas son voluminosas y comprometen el abdomen. Se describe específicamente la afectación ileo-cecal en LB esporádico y ocasionalmente compromiso extranodal en médula ósea, gónadas y riñones. En el caso del LB asociado a inmunodeficiencia, enfermedad nodal abdominal y extenso compromiso de médula ósea; en los pacientes con infección por VIH la incidencia aumenta con CD4 mayores a 50/mm³. El compromiso del sistema nervioso central se da en el 15% de los casos.

Diagnóstico

Anatomía patológica con inmunohistoquímica: son células clásicamente monomorfas de tamaño mediano con núcleos redondos, nucleolos oscuros múltiples y citoplasma basófilo, vacuolas lipídicas citoplasmáticas prominentes, con frecuentes figuras mitóticas y fracción de células Ki-67(MIB-1+) cercano al 100%. Las células tumorales expresan IgM de superficie y cadena liviana usualmente kappa. Presenta marcadores asociados a linfocitos B (CD19, CD20, CD22, CD79a), marcadores centros germinales (CD10, BCL6), HLADR y CD43. Negativos para CD5, BCL2, Tdt y CD23. EBER y CD21+ en casos asociados a inmunodeficiencia y endémicos, en los casos esporádicos suelen ser negativos.

La biopsia de médula ósea, punción lumbar y citometría de flujo de LCR son esenciales.

Los factores de riesgo difieren según el grupo cooperativo de estudio, sin embargo, aquéllos habitualmente usados son la edad, PS, LDH, compromiso de SNC y médula ósea.

Se puede clasificar en:

- Riesgo bajo: estadio localizado con LDH normal y masa abdominal totalmente resecada o masa única extra abdominal menor a 10cm.
- Riesgo alto: estadio I con masa abdominal o extraabdominal mayor a 10cm estadios IIa IV.

Tratamiento

- 1) RCHOP es inadecuado.
- 2) Esquemas quimioterápicos de alta intensidad, como por ejemplo el R-CODOX-M/IVAC y R-HyperCVAD, con tasas de SG a los 3 años cercanas al 70%. La terapia adaptada al riesgo, R-CODOX-M/IVAC modificado en pacientes de bajo riesgo, ha demostrado ser igual de eficaz. En pacientes mayores o con múltiples comorbilidades, estos regímenes son altamente tóxicos y poco tolerados. Surgen así

estrategias menos intensivas como el R-DA-EPOCH, con SG a 6 años cercanas al 90%. A la fecha no hay estudios comparativos entre estos esquemas.

Opciones de primera línea:

- R-CODOX-M/IVAC (original o modificado)
 - R-DA-EPOCH (de elección en pacientes mayores o no aptos sin compromiso parenquimatoso del SNC)
 - R-HyperCVAD
- 3) Siempre debe realizarse profilaxis en SNC.
 - 4) En pacientes pediátricos se utilizan regímenes similares a los utilizados para leucemia linfoblástica.
 - 5) La radioterapia no presenta un rol importante en estos pacientes salvo en casos seleccionados con afectación de sistema nervioso central.
 - 6) El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos no se considera como estándar de tratamiento en primera línea ya que no ofrecería ventajas por sobre los esquemas de quimioterapia intensivos.
 - 7) Escasa información en contexto de recaída o refractariedad: estudios retrospectivos demuestran tasas de respuestas globales del 40% con quimioterapia y una SG media de aproximadamente 3 meses.

Opciones de segunda línea:

- Re-inducción con mismo esquema de primera línea (recaídas tardías)
- Altas dosis de citarabina en pacientes vírgenes de dicha droga.
- R-DA-EPOCH
- R-ICE
- R-IVAC
- R-GDP

Aquellos que alcanzan la remisión deberían ser considerados para trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos.

Régimen de quimioterapia linfoma de Burkitt

R-CODOX-M/IVAC (Esquema Magrath)

Compuesto de 4 ciclos. Para iniciar cada ciclo debe tener un recuento de neutrófilos absolutos $>1000/\mu\text{L}$ y plaquetas $>100.000/\mu\text{L}$.

R-C ODOX-M (ciclo 1 y 3)

Rituximab 375 mg/m^2 día 1

Ciclofosfamida 800 mg/m^2 día 1

Ciclofosfamida 200 mg/m^2 día 2 a 5

Doxorrubicina 40 mg/m^2 EV bolo lento día 1. Vincristina 1.5 mg/m^2 (máximo 2mg) día 1 y 8

Metotrexato:

- En pacientes $<$ de 65 años: 300 mg/m^2 EV como dosis de carga en 1 hora en el día 10, seguido de 2700 mg/m^2 EV en 23 hs. Rescates de leucovorina a las 36 hs. del inicio de la infusión de metotrexato.
- En pacientes $>$ de 65 años: 100 mg/m^2 EV como dosis de carga en 1 hora en el día 10, seguido de 900 mg/m^2 EV en 23 hs. Rescates de leucovorina a las 36 hs. del inicio de la infusión de metotrexato.

Iniciar G-CSF 24 hs, luego de iniciados los rescates de leucovorina y continuar hasta tener recuento de neutrófilos $>1000/\mu\text{L}$.

Profilaxis intratecal (IT):

Citarabina IT 70 mg/m^2 días 1 y 3

Metotrexato IT 12 mg/m^2 día 15

Leucovorina 12 mg VO día 16 (24 hs. luego del metotrexato IT)

R-IVAC (ciclo 2 y 4)

Rituximab 375 mg/m^2 día 1

Ifosfamida:

- En pacientes < 65 años : 1500 mg/m² EV día 1 a 5 + mesna como uroprotección
- En pacientes > 65 años: 1000 mg/m² EV día 1 a 5 + mesna como uroprotección
- Etopósido 60 mg/m² EV día 1 a 5

Citarabina:

- En pacientes < de 65 años 2 gr/m² EV cada 12hs. días 1 y 2 (4 dosis totales)
- En pacientes > de 65 años 1 gr/m² EV cada 12 hs. días 1 y 2 (4 dosis totales)

Iniciar GCSF 24 hs. luego de finalizada la quimioterapia EV y continuar hasta tener recuento de neutrófilos >1000/microL.

Profilaxis IT:

Metotrexato IT 12 mg/m² día 5

Leucovorina 12 mg VO día 6 (24 hs. luego del metotrexato IT)

Bibliografía

- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghilmini M, Sallat SGA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375.
- Magrath I. Epidemiology: clues to the pathogenesis of Burkitt lymphoma. *Br J Haematol*. 2012;156(6):744.
- Lacasce V et al. Modified Magrath Regimens for Adults with Burkitt and Burkitt-Like Lymphomas:
- Oosten LE et al. Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. *Ann Hematol*. (2018) 97:255–266.
- Kieron Dunleavy et al. Low-Intensity Therapy in Adults with Burkitt's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369:1915-25.
- Graham M Mead et al. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood*. 15 September 2008, Vol 112, number 6.
- Deborah A Thomas et al. Chemoimmunotherapy with Hyper-CVAD plus Rituximab for the Treatment of Adult Burkitt and Burkitt-Type Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer*. April 1, 2006, Vol 106, Number 7.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2020.
- Dieter Hoelzer et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood*. 2014;124(26):3870-3879.
- Lap CJ, Nassereddine S, Dunleavy K, Wagener R, Seufert J, Raimondi F et al. The mutational landscape of Burkitt-like lymphoma with 11q aberration is distinct from that of Burkitt lymphoma. *Blood*. 2019;133(9):962-6.
- Roschewski M, Dunleavy K, Abramson J et al. Multicenter study of risk-adapted therapy with dose-adjusted EPOCH-R in adults with untreated Burkitt lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 38, n°22 (August 01, 2020) 2519-2529.
- Novel biological insights and new developments in management of Burkitt lymphoma and high-grade b-cell lymphoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2021. Jun 7;22(7).

Linfoma gástrico



Introducción

Los linfomas gástricos habitualmente son linfomas no-Hodgkin de células B maduras siendo los más frecuentes el linfoma difuso de células grandes con o sin componente MALT y el linfoma de zona marginal de tipo MALT. Son poco frecuentes los linfomas foliculares, del manto, Burkitt, los de estirpe T y el linfoma de Hodgkin.

Linfoma Gástrico tipo MALT

El linfoma de la zona marginal tipo MALT constituye el 8% de los LNH y más del 50% se originan en el estómago. Su pronóstico es excelente, con supervivencia prolongada y con una frecuencia de transformación histológica muy inferior al LNH folicular.

Fisiopatología y alteraciones genéticas

Producto de inflamación crónica secundaria a infección por *Helicobacter pylori* (HP) en el 92% de los casos, con proliferación inicial antígeno-dependiente.

La alteración genética característica es t(11;18)(q21;q21)/API2-MALT, y se asocia con estadios avanzados, menor respuesta a la erradicación del HP, mayor frecuencia de recaída y de casos HP negativos.

Otras alteraciones: t(1;14)(p22;q32)/BCL10-IGH, t(14;18)(q32;q21)/IGH-MALT1 y t(3;14)(p13;q32)/FOXP1-IGH, trisomías de los cromosomas 3, 12 ó 18.

Histopatología

• Linfoma MALT

El origen se encuentra mediado por el HP que desencadena un fenómeno inflamatorio sostenido (gastritis por *Helicobacter*) conformación de folículos B y complejos linfoepiteliales.

El inmunofenotipo es el mismo que el de otros linfomas marginales, CD20+, CD5-, CD10-, destacándose la expresión de IgM con ausencia de IgD.

El mayor desafío en etapas tempranas es el diagnóstico diferencial con lesiones reactivas, en tanto cuando se instala el linfoma, el diagnóstico diferencial debe realizarse con otros linfomas B de bajo grado de agresividad histológica.

Diagnóstico y estadificación

- Detección de HP: biopsia, test del aire espirado con el método de la ureasa, y/o búsqueda del antígeno en materia fecal.
- Biopsias múltiples gástricas en techo, cuerpo y antro con coloraciones para detectar el HP.
- Ecoendoscopia: permite evaluar la profundidad de la lesión, presencia de ganglios regionales.
- TAC cuello, tórax, abdomen y pelvis con especial atención al compromiso de órbita, anillo de Waldeyer y pulmón.
- Biopsia de médula ósea

Clasificación de Lugano

Estadio I Confinado a la pared del TGI (tracto gastrointestinal) – única o múltiple no contiguo

Estadio II Tumor que se extiende al abdomen desde el TGI

II1 compromiso de ganglios locales

II2 compromiso de ganglios retroperitoneales

Estadio IIE Compromiso de serosa y órganos o tejidos adyacentes

Estadio IV Compromiso extranodal diseminado o ganglios supradiafragmáticos

Tratamiento

Linfoma MALT gástrico

Debe ser conservador y siempre con terapia de erradicación.

Terapia de erradicación de HP (Categoría 1)

Debe indicarse antes que cualquier tratamiento, incluso en pacientes HP negativos.

Cualquier terapia de erradicación es efectiva, pero se sugiere realizar varios intentos con diferentes esquemas antibióticos si se constata el fracaso terapéutico (resistencia del germen). El más efectivo es el esquema secuencial o concomitante, que permite una curación de la infección del 75 al 98% (luego de hasta 3 a 5 intentos).

Terapia triple basada en claritromicina: inhibidor de bomba de protones (IBP) con dos antibióticos: omeprazol (20 mg cada 12 hs.), amoxicilina 1 g cada 12 hs. o metronidazol 500 mg cada 12 hs. y claritromicina 500 mg cada 12 hs. o 1g/día. (14 días)

Terapia secuencial o concomitante: amoxicilina 1g cada 12 hs. + IBP + bismuto 240 mg cada 12 hs. por 5 días. Luego claritromicina 500 mg cada 12 hs. + tinidazol 500 mg cada 12 hs. + bismuto 240 mg cada 12 hs. + IBP x 5días. (10-14 días)

Terapia triple basada en levofloxacina: IBP-amoxicilina 1g c/12 hs. y levofloxacina 500 mg x día (10-14 días)

Factores predictivos de pobre respuesta a la erradicación

- t(11;18)
- Infiltración profunda (serosa)
- Compromiso de órganos adyacentes
- Estadío III y IV

Respuesta al tratamiento erradicador

Se logra remisión histológica del 77.5% en EI-EI1 en 3 a 18 meses (promedio 5 meses), con una sobrevida a 5 años del 95% y sobrevida libre de enfermedad (SLE) del 75%.

Luego de la erradicación, repetir endoscopia a los 3 meses si están sintomáticos, y puede esperarse 6 meses si están asintomáticos.

En pacientes asintomáticos, HP (-) y con persistencia del linfoma: repetir biopsia a los 3-6 meses. En pacientes sintomáticos y HP (+) intentar nuevo esquema de erradicación.

Pacientes sintomáticos y HP (-) con linfoma (+) por biopsia, pasan a: no respondedores a erradicación.

Tratamiento linfoma MALT no respondedores a erradicación o HP (-) o HP (+) con t(11;18)EI y EI1:

Radioterapia gástrica 30 Gy (C1)

Rituximab 375mg/m²/semanal 4dosis (C1)

EII2 y EIV:

R-Clorambucilo (C1)

R-COP (ciclofosfamida, vincristina, meprednisona) (C1)

Clorambucilo 6 mg/m²/día. Semanas 1-6, 9-10, 13-14, 17-18, 21-22

Rituximab 375 mg/m² días 1, 8, 15, 22, 42, 56, 70, 84, 98, 112, 126, 140, 154

Radioterapia: local, dosis 30 Gy, fraccionada en 4 semanas e incluye todo el lecho gástrico y duodenal (elimina poblaciones linfoides monoclonales y focos de alto grado). Toxicidad a largo plazo es infrecuente.

Tratamiento linfoma MALT recaído o resistente a 1ª línea

R-Bendamustina (C1)

R-CHOP (C1)

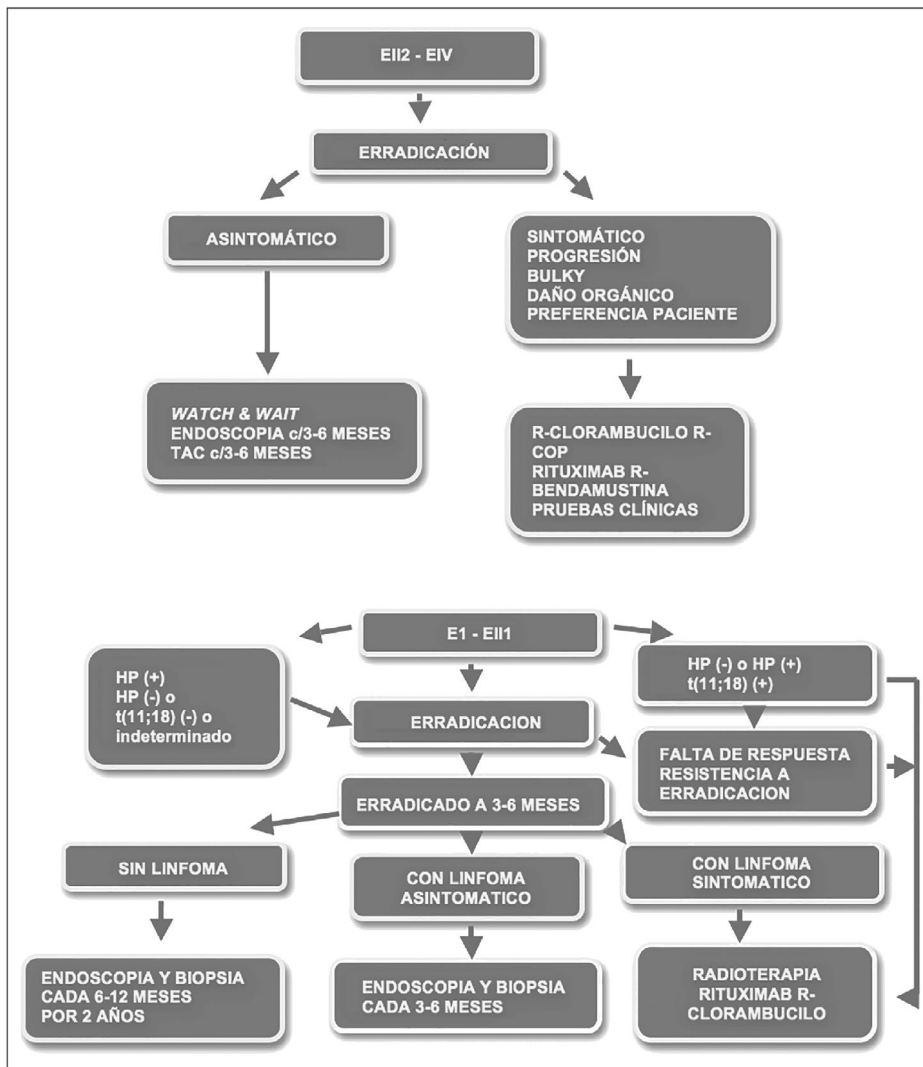
R-Lenalidomida (C1A)

R-Cladribine (C1B)

R-Fludarabina (C1B)

⁹⁰Y-ibritumomabtiuxetan (C1B)

Algoritmo terapéutico en linfoma MALT gástrico



Seguimiento

Endoscopia con biopsias múltiples a los 3 y 6 meses durante 2 años. Luego anual.

Linfoma difuso de células grandes B

Histopatología

Se presenta como múltiples úlceras o lesiones exofíticas invasivas (asociadas a pronóstico adverso). Además pueden originarse en linfomas de bajo grado. El fenotipo es semejante al encontrado en los LDGCB nodales (CD20+), y se realiza la subclasificación mediante los algoritmos de Hans y Choi en los que la expresión proteica (CD10, Bcl6 y MUM1) permiten sugerir el origen centrogerminal y post-germinal de los mismos, con implicancias pronósticas. El rearrreglo del gen *BCL6* es más común en los LDCGB gástricos que en los nodales y, por el contrario, menos común el rearrreglo del gen *BCL2*.

Tratamiento LDGCB gástrico

Generalmente son independientes del HP, por lo que tienen pobre respuesta o no responden al tratamiento erradicador.

Puede observarse alguna respuesta a la terapia erradicadora en aquellos linfomas localizados y que tengan componente MALT.

El tratamiento estándar, igual que en otros LDGCB, es R-CHOP, con respuesta global del 90% y SLE a 5 años del 75-80%.

El rol de la radioterapia continúa siendo controvertido y en general no ha aportado beneficios.

Bibliografía

- Al-Akwaa AM, Siddiqui N, Al-Mofleh IA. Primary gastric lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2004;10:511.
- Castro Ríos M, Slavutsky I. Estudio y manejo actual de los linfomas MALT gástricos. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2007; 37:55-66.
- Levy M, Copie-Bergman C, Gameiro C et al. Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):5061–6.
- Hee Sang Hwang, Dok Hyun Yoon, Cheolwon Suh, Chan-Sik Park, Jooryung Huh. Prognostic value of immunohistochemical algorithms in gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Res*. 2013 Dec; 48(4): 266–273.
- Akiko Miyagi Maeshima, Taniguchi, Toyoda et al. Clinicopathological features of histological transformation from extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue to diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of 467 patients. *Br J Haematol*. 2016 Jul27.[Epubaheadof print].
- Hans, Weisenburger, Greiner, Gascoyne, Jan Delabie, Ott, Müller-Hermelink, Elias Campo, Elaine Jaffe et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004 103:275-282.
- Choi W, Weisenburger D, Greiner T, Piris M, Hans C et al. A New Immunostain Algorithm Classifies Diffuse Large B-Cell Lymphoma into Molecular Subtypes with High Accuracy. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(17):5494-502.
- Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicenter cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut*. 2012 Apr; 61(4):507-13.
- Zullo A, Hassan C, Cristofari F. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Feb; 8(2):105-10.
- Park JB, Koo JS. *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 21; 20 (11):2751-9.
- Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013; 24 (6): 44-48.
- Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone nonHodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol*. 2005; 23:1979-1983.
- Zucca E, Conconi A et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 randomized study. *J Clin Oncol*. 2013; 31:565-572.
- Emanuele Zucca, Franco Cavalli y col. Chlorambucil Plus Rituximab Produces Better Event-Free Survival in Comparison with Chlorambucil Alone in the Treatment of MALT Lymphoma: 5-Year Analysis of the 2-Arms Part of the IELSG-19 Randomized Study.
- Ferreri AJ, Govi S, Raderer M et al. *Helicobacter pylori* eradication as exclusive treatment for limited-stage gastric diffuse large B-cell lymphoma: results of a multicenter phase 2 trial. *Blood*. 2012;120:3858–3860.

Linfoma marginal esplénico



• Definición

Linfoma B de comportamiento indolente, que compromete bazo, médula ósea y frecuentemente sangre periférica.

• Epidemiología

Infrecuente. Representa <2% de los linfomas. Predomina en raza blanca, sexo masculino y >70 años.

• Sitios de compromiso

Bazo y ganglios del hilio esplénico. Frecuente compromiso de médula ósea y sangre periférica. Infrecuente compromiso hepático y de ganglios linfáticos

• Características clínicas

- ✓ Esplenomegalia
- ✓ Citopenias por hiperesplenismo y/o infiltración medular. Ocasionalmente anemia y trombocitopenia autoinmune.
- ✓ Presencia de linfocitos vellosos en toda su circunferencia en sangre periférica.
- ✓ Un tercio de los pacientes presentan proteína monoclonal.
- ✓ Frecuente asociación con hepatitis C
- ✓ Infrecuente: linfadenopatía e infiltración extranodal

• Anatomía patológica

El linfoma primario esplénico se encuentra confinado al bazo y los ganglios de hilio. El cuadro histológico dependerá del tiempo evolutivo de la enfermedad. Se caracteriza por un infiltrado micronodular, con incremento de pulpa blanca. Los folículos presentan una clásica apariencia bifásica constituida en el centro por células linfoides pequeñas con núcleo redondeado y citoplasma escaso, y en la zona marginal los núcleos son irregularmente redondeados con citoplasma claro, alternando células de mayor diámetro de tipo blastos esparcidos. La pulpa roja es comprometida por proliferación con patrón micronodular. La médula ósea se halla afectada por células semejantes a las descritas, con patrón nodular e intrasinusoidal lineal.

En el diagnóstico diferencial deben incluirse otros linfomas B de células pequeñas y en especial el linfoma B de linfocitos pequeños difuso de la pulpa roja, que infiltra la médula ósea con el característico patrón intrasinusoidal lineal y en sangre periférica se hallan linfocitos vellosos.

• Inmunofenotipo: inespecífico. Realizar inmunohistoquímica y CMF para excluir otras entidades.

- ✓ Positivo: CD20, CD79a, sIgM (CMF) BCL2. V variable IgD con expresión parcial de DBA44
- ✓ Negativo: CD10, CD23, CD5, CD 103 (CMF), ciclina D1 y BCL6. Ki67 bajo (<5%)

• Genética:

No presenta alteraciones genéticas específicas, aunque 30% de los casos presentan delección de 7q.

Para el diagnóstico diferencial y pronóstico puede ser útil la evaluación de los rearrreglos *IGH-BCL2* (t(14;18)), *API-MALT* (t(11;18)), *IGH-CCND1* (t(11;14)), y las mutaciones de *MYD88* (L265P), *BRAF*, *NOTCH* y *KLF2*.

• Estadificación

- ✓ Historia clínica completa
- ✓ Laboratorio completo. PEF sérico y urinario. Prueba de Coombs directa. Crioglobulinas
- ✓ Serologías virales (hepatitis C y B)
- ✓ Histopatología de esplenectomía
- ✓ Biopsia de médula ósea
- ✓ Tomografía computada con contraste de cuello, tórax, abdomen y pelvis
- ✓ PET/TC opcional

• Factores pronósticos:

- Propuestos por Intergrupo Italiano de Linfoma: 309 pts. 3 variables adversas: Hb <12 g/dL, aumento de LDH, albúmina <3.5 g/dL
 - ✓ Riesgo bajo (41%): sin factor adverso. SG (5años): 88%
 - ✓ Riesgo intermedio (34%): 1 factor adverso. SG (5años): 73%

✓ Riesgo alto (25%): ≥ 2 factores adversos. SG (5 años): 50%

- Grupo Internacional de Estudio de Linfoma Marginal: 593pts. 4 variables: Hb < 9.5g/dL, rto de plaquetas < $80 \times 10^9/L$, aumento LDH, adenopatía extra hilio esplénico

✓ Riesgo bajo (36%): sin factor adverso. SG (5 años): 95%

✓ Riesgo intermedio (56%): 1-2 factor adverso. SG (5 años): 87%

✓ Riesgo alto (8%): ≥ 3 factores adversos. SG (5 años): 68%

• Recomendación terapéutica

- Opciones de tratamiento
 - ✓ Sin criterio de tratamiento → OBSERVAR
 - ✓ Con criterio de tratamiento → TRATAR
- ¿Cuándo tratar?
 - ✓ Esplenomegalia sintomática
 - ✓ Citopenias
 - ✓ Síntomas sistémicos
 - ✓ Enfermedad nodal progresiva
- ¿Cómo tratar?

Esplenectomía:

- ✓ Esplenomegalia sintomática y/o citopenias por secuestro.
- ✓ Permite certificar diagnóstico
- ✓ Complicaciones perioperatorias: disfunción pulmonar, TVP, trombosis portal, hemorragia
- ✓ Complicaciones a largo plazo: infección por bacterias encapsuladas (vacuna antineumo y antimeningococo 2 semanas previas a esplenectomía). Riesgo de muerte por infección 5%
- ✓ Sobrevida global (5 años): 70-80%
- ✓ No recomendada en pacientes añosos, frágiles o con enfermedad diseminada

Rituximab:

- ✓ Dosis: 375 mg/m²/semanal x 6 semanas
- ✓ Iguales indicaciones que esplenectomía
- ✓ Menos traumática que esplenectomía
- ✓ En pacientes frágiles o con CI para cirugía
- ✓ Similar sobrevida global

R-Quimioterapia:

- ✓ Pacientes con enfermedad diseminada, síntomas sistémicos y/o transformación
- ✓ Mayor toxicidad
- ✓ Opciones: R-CVP, R-CHOP, R-bendamustina

Tratamiento antiviral:

- ✓ Asociado a regresión de tumor en alto porcentaje de pacientes
- ✓ En linfoma asociado a HCV que no requiera citorreducción inmediata

Rituximab mantenimiento:

- ✓ Se sugiere luego de tratamiento con rituximab. Mejora tasa de RC y sobrevida libre de progresión (7 años: 75 vs 39% con o sin R respectivamente)

Bibliografía

- Liu L, Wang H, Chen Y, Rustveld L, Liu G, Du XL. Splenic marginal zone lymphoma: a population-based study on the 2001-2008 incidence and survival in the United States. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(7):1380-1386.
- Fresquet V, Robles EF, Parker A et al. High-throughput sequencing analysis of the chromosome 7q32 deletion reveals IRF5 as a potential tumour suppressor in splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol*. 2012; 158(6): 712-726.
- Labouyrie E et al. *Mod Pathol*. 1997; 10:1015-1020.
- Kiel MJ, Velusamy T, Betz BL et al. Whole genome sequencing identifies recurrent somatic NOTCH2 mutations in splenic marginal zone lymphoma. *J Exp Med*. 2012;209(9):1553-1565.
- Parry M, Rose-Zerilli MJ, Ljungström V et al. Genetics and Prognostication in Splenic Marginal Zone Lymphoma: Revelations from Deep Sequencing. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(18):4174-4183.
- Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N et al;Integruppo Italiano Linfomi. Splenic marginal Zone lymphoma: a prognostic model for clinical use. *Blood*. 2006;107(12):4643-4649.
- Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK et al. Validation of the simplified prognostic score for splenic marginal zone lymphoma of the Splenic Marginal Zone Lymphoma Working Group. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(11): 2640-2642.
- Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2013; 24(4):857-877.
- Tarella C, Arcaini L, Baldini L et al. Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology, and Italian Group for Bone Marrow Transplantation guidelines for the management of indolent, non follicular B-cell lymphoma (marginal zone, lymphoplasmacytic and small lymphocytic lymphoma). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(2):75-85.
- Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E et al. Outcomes in patients with splenic marginal Zone lymphoma And marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer*. 2006;107(1):125-135.
- Olszewski AJ. Survival outcomes with and without splenectomy in splenic marginal zone lymphoma. *Am J Hematol*. 2012;87(11):E119-E122.
- Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK et al. Treatment of splenic marginal zone Lymphoma with Rituximab monotherapy: progress report and comparison with splenectomy. *Oncologist*. 2013;18(2):190-197.
- NCCN guidelines, versión 4.2018.
- Thieblemont C. Improved biological insight and influence on management in indolent lymphoma. Talk 3: update on nodal and splenic marginal zone lymphoma. *ASH Education Book*. 2017; 2017 (1): 371-378.
- Kalpadakis C, Pangalis GA, Maria K, Angelopoulou MK et al. Should rituximab replace splenectomy in The management of splenic marginal zone lymphoma? *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2018; (31): 65-72.

Linfomas primarios del sistema nervioso central



Definición

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) compromete exclusivamente al parénquima cerebral, compartimento ocular, nervios craneales, leptomeninges o a la médula espinal.

Histopatología e inmunohistoquímica

La mayoría de los LPSNC son linfomas difusos de células grandes B (LDCGB). Proliferan células grandes de tipo inmunoblastos y centroblastos, con tendencia al crecimiento perivascular y presencia frecuente de hemorragia y necrosis.

Un gran número de muestras tienen cambios debidos a la terapéutica previa a la biopsia, con marcada apoptosis y en ocasiones desaparición de las células neoplásicas.

En los pacientes inmunocompetentes el comportamiento agresivo se correlaciona con el patrón ABC (células B activadas). Con menor frecuencia se presentan otros subtipos histológicos como el linfoma de Burkitt, el linfoma B intravascular o el linfoma T periférico. Son muy raros los linfomas de bajo grado de agresividad histológica.

Epidemiología

Representa menos del 1% de los LNH y aproximadamente el 2% de los tumores cerebrales y su incidencia está aumentando en mayores de 65 años. El factor de riesgo más importante para su desarrollo es la existencia de estados de inmunodeficiencia congénita o adquirida.

Características clínicas

El hemisferio cerebral se encuentra comprometido en el 90% de los casos y es multifocal en el 50% de los enfermos. Otras localizaciones menos frecuentes son el tálamo y los ganglios basales, el cuerpo calloso, la región ventricular y el cerebelo. Aproximadamente el 20% de los casos se presenta con infiltración ocular. Es raro el compromiso inicial de los nervios craneales y la médula espinal.

Los síntomas neurológicos dependen de la localización neuroanatómica y son por orden de frecuencia: déficits motores o cognitivos, síntomas visuales o convulsiones. El compromiso leptomeníngeo exclusivo es asintomático habitualmente.

Diagnóstico y estadificación

- Examen clínico
- Laboratorio: glucemia, urea, creatinina y tasa de filtración glomerular, ionograma, uricemia, orina con sedimento, LDH, hepatograma completo, proteinograma electroforético y beta 2 microglobulina. Serologías virales: HIV, hepatitis B y C.
- Resonancia magnética (RM) con gadolinio es el estudio de elección tanto para diagnóstico como para valoración de la respuesta al tratamiento.
- Biopsia estereotáxica (previa a la eventual administración de corticoides)
- Examen oftalmológico: lámpara de hendidura, tomografía óptica o angiografía con fluorescencia.
- Punción lumbar (consulta con neurocirugía en casos con compromiso de fosa posterior) y examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) para estudios bioquímicos, citológicos y fenotípicos por citometría de flujo.
- En las localizaciones oculares se sugiere vitrectomía y examen citológico-fenotípico del líquido.
- Tomografía axial computada (TAC) corporal total con contraste endovenoso.
- Tomografía por emisión de positrones (PET): para descartar enfermedad en otras localizaciones
- Biopsia de médula ósea puede reservarse a pacientes con compromiso más allá del sistema nervioso.
- Examen testicular (clínico y ecográfico)
- Evaluación neuro-psicológica
- Se recomienda la evaluación de rearrreglos del gen BCL6 por FISH, presente en el 20-45% de los casos, y la búsqueda de mutaciones de MYD88 (L265P), presente en más del 50% de los casos.

Pronóstico

Puntuación para pronóstico del IELSG (*International Extranodal Lymphoma Study Group*)

- Edad >60 años – Estado funcional >1 – LDH elevada – Aumento de las proteínas en el LCR – Compromiso profundo del encéfalo
- Grupos de riesgo:
 - Bajo (0 a 1 factor)
 - Intermedio (2-3)
 - Alto (4-5)

Tratamiento en pacientes inmunocompetentes con LPSNC agresivos

Gráficos 1-2/Cuadros 1 a 3.

La poliquimioterapia que incorpora las altas dosis de metotrexato es considerada el estándar de tratamiento (infusión rápida en 2-4 hs. para adecuada concentración en LCR).

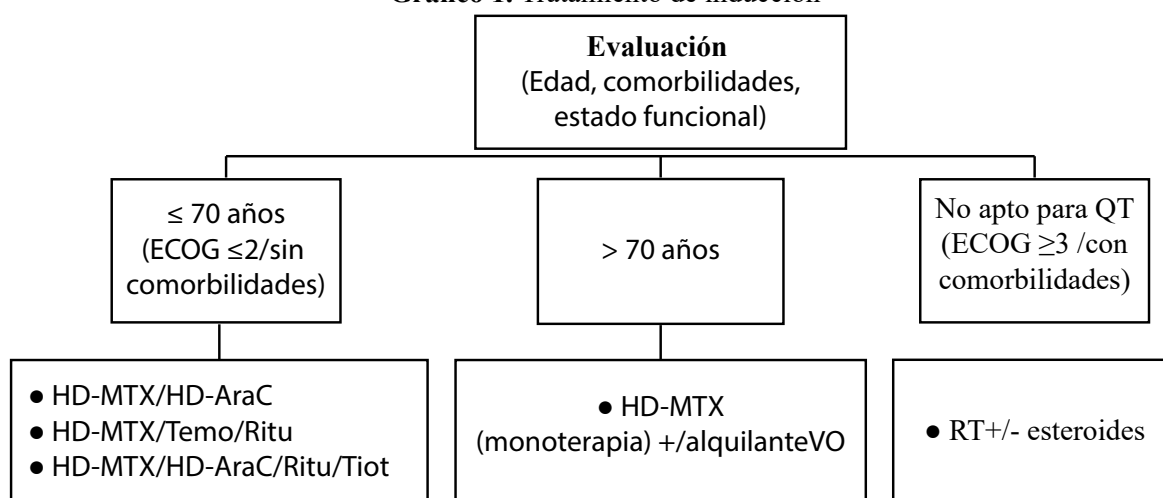
El agregado de altas dosis de ARAC, rituximab y tiotepa ha demostrado ventajas en sobrevida global.

Otros regímenes de inducción han sido utilizados en estudios no randomizados, con resultados prometedores.

Las distintas opciones de quimioterapia que se presentan en los gráficos 1 y 2 para pacientes \leq 70 años pueden seleccionarse de acuerdo a criterios propios de cada centro (preferencias, familiaridad, accesibilidad, disponibilidad, etc.).

Para casos de estirpe T, en los que se excluye el rituximab del plan terapéutico, la respuesta a la quimioterapia en altas dosis es similar a la de los linfomas B.

Gráfico 1. Tratamiento de inducción

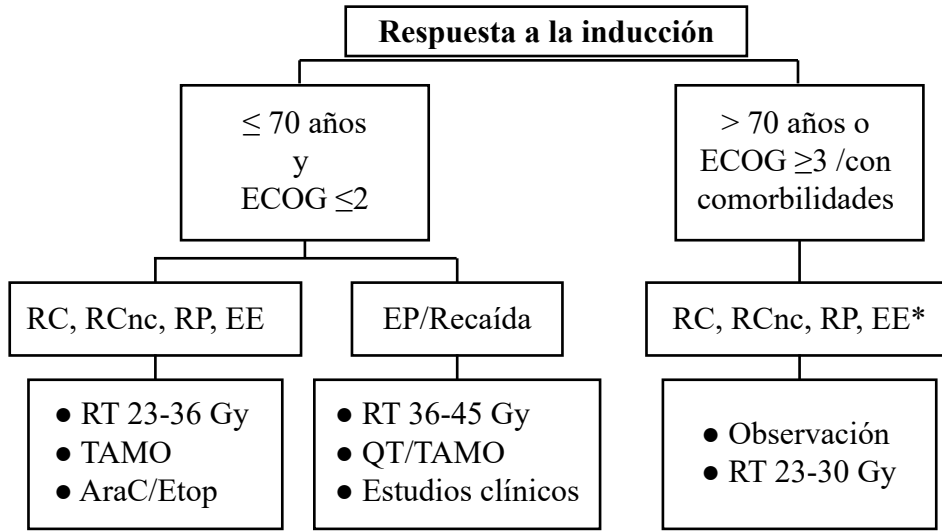


QT: Quimioterapia en dosis altas

HD-MTX/HD-AraC: metotrexato y citarabina en altas dosis (ver Cuadro 1) HD-MTX/Temo/Ritu: metotrexato, temozolomida y rituximab (ver Cuadro 2)

HD-MTX/HD-AraC/Ritu/Tiot: metotrexato, citarabina, rituximab, tiotepa (ver Cuadro 3) HD-MTX monoterapia: metotrexato 3,5 g/m² día 1(ciclos cada 21-28 días, cuatro en total) RT: radioterapia craneal total (incluye los 2/3 posteriores de los globos oculares), 36-45 Gy

Gráfico 2. Tratamiento de consolidación o de rescate según respuesta inicial



RC, RCnc, RP, EE, EP: respuesta completa, respuesta completa no confirmada, respuesta parcial, enfermedad estable y enfermedad progresiva (según IW)
TAMO: trasplante autólogo de médula ósea
QT: quimioterapia en dosis altas
RT: radioterapia craneal total. Incluye globos oculares y se inicia 3 semanas después de la QT
AraC/Etop: citarabina y etopósido (ver Cuadro 2)
**Pacientes con EP/recaída son candidatos para recibir terapia paliativa y de sostén*

En resumen, los regímenes basados en altas dosis de MTX en combinación con altas dosis de Arac son recomendados como tratamiento de inducción siempre que sea posible. El uso de radioterapia como consolidación luego de regímenes con HD-MTX es todavía comúnmente aplicada en jóvenes y generalmente evitada en pacientes mayores a 60 años, sobre todo en aquellos que lograron RC, por el mayor riesgo de neurotoxicidad. La consolidación con TAMO puede ser considerada una alternativa a la radioterapia en aquellos pacientes que sean candidatos. Los resultados del primer trabajo randomizado que compara RDT vs TAMO ha sido publicado recientemente. ELIELSG32 reportó una diferencia no significativa en PFS y OS en un análisis a dos años.

Seguimiento

RNM a los 2 meses de terminado el tratamiento

Cada 3-4 meses durante los primeros dos años debe realizarse RNM, ya que la detección temprana en la recaída permite mejor abordaje.

Cuadro 1. Metotrexato y citarabina. Estudio IELSG#20

Agentes	Dosis	Administración
Metotrexato	3.5 g/m ² en 500 ml de Dx 5%	día 1 (EV, 20% en 15 min, resto en 3 hs)
Leucovorina	50 mg a las 24 hs. del inicio del metotrexato	EV cada 6 hs (3 dosis) luego 15 mg VO cada 6 hs (6 dosis)
Citarabina	2 g/m ² en 500 ml de Dx5%	Días 2 y 3 (cada 12 hs infusión EV 3 hs)

Ciclos cada 21 días por 4 ciclos
Medidas adicionales: hidratación y alcalinización
Colirio con esteroides
Filgrastim 300 mcg día desde día 6

Cuadro 2. Inmunoquimioterapia. CALGB50202

Agentes	Dosis	Administración
Inducción		
Metotrexato	8 g/m ²	Día 1 EV 4 hs cada 2 semanas por 7 dosis
Leucovorina	100 mg/m ²	Día 2 (EV cada 6 hs) Hasta MTX sérico <0.05 nM
Rituximab	375 mg/m ²	Día 3 (EV cada 7 días) 6 dosis
Temozolamida	150 mg/m ²	Días 7 a 11 VO por 4 meses
Consolidación		
Etopósido	5 mg/kg	Días 1 a 4 (EV) c/12 hs por 8 dosis
Citarabina	2 g/m ²	Días 1 a 4 (EV en 2 hs) c/12 hs por 8 dosis

Hidratación y alcalinización (diuresis >100 mL/h y ph urinario >7)

Colirio con esteroides

Filgrastim 300 mcg desde el día 14

Profilaxis antimicrobiana (para bacterias, virus, hongos y Pneumocystis)

Cuadro 3. Inmunoquimioterapia en inducción. MATRix (RamaC)

Agente	Dosis	Administración
Metotrexato	3.5g /m ² en 500 ml Dx5%	Día 1 (20% en 15 min, el resto 3 hs)
Leucovorina	50 mg a las 24 hs	EV cada 6 hs. (3 dosis). Luego 15 mg vía oral cada 6 hs (6 dosis)
Citarabina	2 g/m ²	Días 2 y 3 (cada 12 hs, en infusión EV de 3 horas)
Rituximab	375 mg/m ²	Días -5 y 0
Tiotepa	30 mg/m ² en 500 mL Dx5%	Día 4 (infusión EV en 30 minutos)

Ciclos cada 21 días por 4 ciclos

Medidas adicionales: hidratación y alcalinización

Colirio con esteroides

Filgrastim 300 mcg día desde día 6

Algunas situaciones especiales

En los casos infrecuentes de LPSNC con histología indolente el tratamiento de elección es la RT en campo comprometido, mientras que en aquéllos con localización primaria intraocular se prefiere la asociación de altas dosis de MTX y RT ocular.

En el LPSNC asociado a infección por VIH es efectiva y segura la combinación del tratamiento antirretroviral con las altas dosis de MTX en la inducción, sin incluir RT craneana.

Bibliografía

- Camilleri-Broët S, Crinière E, Broët P et al. Uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):190-6
- Elaine S, Jaffe MD et al. *Hematopathology*. 2011.
- Rubenstein JL, Gupta NK, Mannis GN et al. How I treat CNS lymphomas. *Blood*. 2013; 122: 2318-2330.
- Shenkier TN, Blay JY, O'Neill BP et al. Primary CNS lymphoma of T cell origin: a descriptive analysis from the international primary CNS collaborative group. *J Clin Oncol*. 2005; 23(10): 2233-2239.
- Ferreri AJ. How I Treat primary CNS lymphoma. *Blood*. 2011; 118: 510-522.
- Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J et al. Diagnosis and treatment of primary SNC lymphoma in immunocompetent patients. *Lancet Oncol*. 2015; 16: e322-332.
- Ferreri AJ, Blay JY, Reni M et al. Prognostic Scoring System for primary CNS lymphoma: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *J Clin Oncol*. 2003; 21:266-271.
- Abrey LE, Batchelor T, Ferreri A et al. Report of an International Workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:5034-5043.
- Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomized phase II trial. *Lancet*. 2009; 374: 1512-1520.
- Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB50202 (Alliance50202). *J Clin Oncol*. 2013;31:3061-3068.
- Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomization of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematology*. 2016. Published Online April 6, 2016
- Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E et al. Whole brain radiotherapy or autologous stem cell transplantation as consolidation strategies after high dose methotrexate based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomization of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematology*. 2017;4:510-23..
- Cady FM, O'Neill BP, Law ME et al. Del(6)(q22) and BCL6 Rearrangements in Primary CNS Lymphoma Are Indicators of an Aggressive Clinical Course. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4814-4819.
- Zhou Y, Liu W, Xu Z et al. *Neoplasia*. 2018; 20: 1059–1069.

Linfoma de órbita y anexos



Introducción

La localización extranodal en órbita y anexos comprende a los linfomas originados en conjuntiva, párpados, glándulas lagrimales y tejido retroocular.

Representan el 2 al 5% de los linfomas extranodales y el 8 al 11% de los tumores de órbita.

Deben diferenciarse de los linfomas intraoculares (coroides, retina, nervio óptico), que son linfomas primarios del sistema nervioso central, y presentan un curso clínico diferente.

Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico diferencial con cuadros inflamatorios y benignos debe realizarse biopsia con estudio inmuno-histoquímico.

Anatomía patológica

El subtipo más frecuente es el linfoma de la zona marginal (60 a 75%) relacionado a la infección por *Chlamidia psittaci*.

Sigue en frecuencia el linfoma folicular y el linfoma difuso B de células grandes. Se reportan además, linfoma de linfocitos pequeños, linfoma del manto, linfoma de Burkitt y linfoma linfoblástico.

En niños y pacientes infectados con HIV suele verse con mayor frecuencia linfomas B de alto grado (LDB CG y linfoma de Burkitt).

La morfología, el inmunofenotipo y la patente genética son semejantes a los observados en otros sitios, aunque algunas alteraciones citogenéticas son más específicas.

El diagnóstico diferencial debe realizarse entre el grupo de linfomas de baja agresividad histológica.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de los linfomas de células pequeñas

Neoplasia	slg;clg	CD5	CD10	CD2	CD43	Cicli- naD1	BCL6	IGV gene regió	Anormalidad genétic
LF	+; -	-	+/-	-/+	-	-	+	Mutada	t(14,18) BCL2 R
LCM	+; -	+	-	-	+	+	-	70% no muta- da 30% mutada	t(11,14) CC- ND1R
LZMN/E	+; +/-	-	-	-/+	-/+	-	-	Mutada	Trisomía 3 t(11;18) (Extranodal)
LLC/LLP	+; -/+	+	-	+	+	-	-	50% no mutada 50% mutada	Trisomía 12;- del 13q
LLPc	+; +	-	-	-	-/+	-	-	Mutada	
LEZM	+; -/+	-	-	-	-	-	-	50% mutada 50% nomutada	del 3q31-32d

LF: linfoma folicular, LCM: linfoma de células del manto, LZMN/E: linfoma de la zona marginal nodal y extranodal, LLC/LLP: leucemia linfática crónica / linfoma de linfocitos pequeños, LLPc: linfoma linfoplasmocítico, LEZM: linfoma esplénico de la zona marginal, slg; clg: inmunoglobulina de superficie/ inmunoglobulina citoplasmática, IGV: región variable de la inmunoglobulina.

Molecular y citogenético

1. Linfoma MALT ocular

Las alteraciones citogenéticas más frecuentes son la trisomía 3 y 18, y la delección de 6q o ganancia de 6p. Pueden presentar los rearrreglos API2/MALT1 (t(11;18)(q21;q21)) o IgH/MALT1 (t(14;18)(q32;q21)).

2. Otros subtipos de linfomas.

En las presentaciones de LCM, LLB y LF los hallazgos son los característicos de estas entidades.

Para el diagnóstico diferencial puede ser útil la evaluación de los rearrreglos IGH-BCL2 (t(14;18)(q32;q21)) e IGH-CCND1 (t(11;14)(q13;q32)).

Etiopatogenia

En la patogenia de los linfomas MALT está bien establecido el rol de la estimulación antigénica crónica. En relación a los linfomas de órbita se describe la infección por *Chlamydia psittaci* y su rol como agente de conjuntivitis crónica. Su detección es muy variable entre diferentes países y aún entre diferentes regiones. Se desconocen estadísticas de nuestro país.

Clamidia psittacci. Métodos diagnósticos

- En tejido: IHQ.Ac contra lipopolisacárido
- En tejido: PCR para detectar DNA (estos 2 en 80%)
- DNA bacteriano en sangre positivo en 40%79%

La necesidad de realizar la detección de la *Clamidia psittaci* también es incierta ya que se ha reportado que algunos pacientes negativos para la clamidia también han respondido a los antibióticos. El estudio serológico es de utilidad limitada en zonas geográficas endémicas como nuestro país.

Cuadro clínico

Mayor incidencia en la quinta y sexta década de la vida. El 10 a15% es bilateral de inicio. El compromiso puede afectar:

- Órbita 40-50%
- Conjuntiva 20-40%
- Glándula lagrimales 10-15%
- Párpado 10%

Debido a su curso indolente y a la poca especificidad de los síntomas, es habitual que transcurra un lapso prolongado hasta el diagnóstico: 3 a 60 meses.

Los síntomas iniciales dependen de su localización.

- En tejidos retrooculares y músculos orbitarios: tumoración orbitaria indolora, proptosis, desplazamiento del globo ocular, diplopía.
- En conjuntiva: presencia de tejido de color rosado, que si adquiere gran tamaño produce disminución de la hendidura palpebral.
- En el párpado: ptosis, edema y aparición de nódulos.
- No es habitual la disminución de la agudeza visual.

Estadificación

A los métodos habituales debe sumarse TAC y RNM para examen de órbitas y encéfalo. Las lesiones generalmente son densas, homogéneas y con escaso realce. Desplazan más que infiltran. Si infiltra el globo ocular o erosiona el hueso hay que sospechar un linfoma de células grandes.

El PET tiene una baja sensibilidad para la enfermedad localizada (27%). Para detección de lesiones ocultas la sensibilidad del PETvsTC fue de 86% vs 72%.

Aproximadamente el 50% de las lesiones distantes captan en el PET, pero aún se necesitan más estudios para justificar la recomendación de su uso.

La mayoría de los pacientes al diagnóstico presentan estadios localizados Io IIE.

Entre 85-90% se presentan en estadio I. Se pueden observar adenopatías en 5%, y 10-15% se presentan en estadio IV. La MO se encuentra comprometida en el 5% de los pacientes.

Es infrecuente la presencia de síntomas B, LDH o $\beta 2m$ elevada. Los pacientes con compromiso bilateral, ganglionar o extranodal en algunas series han demostrado que tienen peor evolución.

Tabla 1. Estadios

Grupo	Sitios comprometidos	SVLE a 10 años
Grupo 0	Compromiso unilateral y sin ganglios ni otro sitio extranodal	75%
Grupo 1	Compromiso bilateral o unilateral, con ganglios y/o compromiso extranodal	50%
Grupo 2	Compromiso bilateral y compromiso de ganglios y/o extranodal	<5%

Tratamiento linfoma MALT órbita

El objetivo del tratamiento es la curación con preservación de la integridad anatómica de la órbita y de la visión. No hay estudios comparativos prospectivos de los tratamientos disponibles. Estos incluyen cirugía, radioterapia, quimioterapia con monodrogas o poliquimioterapia, anticuerpos monoclonales y antibióticos.

1. Radioterapia

En dosis de 20 a 30 Gy permite obtener buena respuesta en tumores pequeños de conjuntiva.

En los linfomas superficiales de conjuntiva, párpados y lagrimales se sugiere electrón beam con dispositivo que protege la lente para evitar cataratas.

En los linfomas retrooculares estaría indicada la radioterapia de fotones. Es fundamental el consenso con el radioterapeuta. Tratamiento radiante: control local 85 a 100%; balancear con toxicidades y recurrencia a distancia del 10-25% a los 10 años. Se puede considerar la radioterapia en casos de recaídas si la modalidad inicial fue quimioterapia.

Las secuelas descritas son la aparición de cataratas, queratitis y síndrome *sicca*.

2. Inmunoterapia

Rituximab como agente único ha demostrado ser eficaz, siendo la respuesta de corta duración. Como agente único RG de 50 a 87% pero una duración media menor de 1 año.

3. Terapia combinada

La combinación de rituximab con clorambucilo es efectiva y ha demostrado disminuir la tasa de recaídas. Considerar en primera línea.

Clorambucilo 0,1 mg/kg día 1-15 + rituximab 375 mg/m² semanal por 4 dosis por cuatro meses y mantenimiento rituximab mensual por 4 dosis.

También se puede considerar rituximab + CVP.

4. Antibioticoterapia

La asociación con la *Chlamydia psittaci* no está claramente establecida en nuestro país, por lo que no se pueden dar recomendaciones firmes.

Los esquemas antibióticos utilizados en otros países se basan en doxaciiclina o también claritromicina.

Se han reportado respuestas globales de 45-50%.

Bibliografía

- Stefanovic A and Lossos IS. Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. *Blood*, 2009;114: 501–510.
- Rath S, Connors J, Dolman P et al. Comparison of American Joint Committee on Cancer TNM-based Staging System (7th edition) and Ann Arbor Classification for Predicting Outcome in Ocular Adnexal Lymphoma. *Orbit*. 2014; 33(1): 23–28.
- Ferry J et al. *Am J Surg Pathol*. 31:170-1842007.
- Medeiros L, Harris N. *Am J Surg Pathol*. 13:459471 1989.
- Karadeniz C et al. *Med Pediatr Oncol*. 1991; 19:204-207.
- Weisenthal R et al. *Ophthalmology*. 1995; 102:129-134.
- Elaine S. Jaffe, MD et al. *Hematopathology*. 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
- Rderer, Kiesewetter, Ferreri. Clinico pathological Characteristics and Treatment of Marginal Zone Lymphoma of Mucosa–Associated Lymphoma Tissue (MALT Lymphoma). *Cancer J Clin*. 2016;66:152171.
- Decaudin, Cremoux. Ocular adnexal lymphoma are view of clinico pathological features and treatment options. *Blood*. 2006; 108: 1451-1460.
- Dragovsky M, Annetta, Alcaraz y col. Orbital Non Hodgkin Lymphoma Characteristics and evolution of 46 cases from two Oncologic Centers in Buenos Aires Argentina. *Ann Oncol*. 2008, 19 (4):Abs 482.
- Husain A, Roberts D, Laughlin P, Esmaeli B. Meta–analyses of the association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphoma and the response of ocular adnexal lymphoma to antibiotics. *Cancer* 2007;110:809-815.
- Song, Kim, Lee. Efficacy of Chemotherapy as first line treatment in ocular adnexal extranodal marginal zone B cell Lymphoma. *Ann Oncol*. 2008; 19:242-246.
- Rigacci, Nassi, Puccione. Rituximab and chlorambucil as first line treatment for low grade ocular adnexal lymphomas. *Ann Hematol* 2007; 86:565-568.
- Puccini, Rigacci, Fabri. Rituximab and Chlorambucil as first line Therapy of low grade ocular Adnexal Lymphoma Long term follow up results. *Hematological Oncology*. 2013 ;vol 31, sep 1 Abs 436.
- Annibali O, Chiodi F, Sarlo Ch et al. Rituximab as Single Agent in Primary MALT Lymphoma of the Ocular Adnexa. *Bio Med Research International*. Volume 2015, ID 895105.
- Ferreri A, Govi S, Pasini S et al. Chlamydia Psittaci Eradication With Doxycycline As First-Line Targeted Therapy for Ocular Adnexae Lymphoma: Final Results of an International Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2012, 30:2988-2994.



Introducción

Los pacientes con infección por HIV presentan un mayor riesgo de desarrollar neoplasias linfoproliferativas siendo los linfomas no Hodgkin (LNH) los más frecuentes.

Este riesgo está directamente relacionado al status inmunológico del paciente. Con recuentos de CD4 menores a 200/uL, aumenta la incidencia de LDCGB variante inmunoblástica y linfoma primario de las efusiones (LPE) y con recuentos por encima de 200/uL hay más desarrollo de LDCGB variante centroblastica y linfoma de Burkitt.

El TARV ha impactado de manera diferente en los distintos subtipos de linfomas. Mientras el linfoma primario de sistema nervioso central (LPSNC) disminuyó drásticamente su incidencia, el LDCGB no lo hizo tanto y el LB se mantuvo estable.

Con respecto al linfoma de Hodgkin (LH) la incidencia en pacientes con infección por HIV se encuentra aumentada entre 5-20 veces en comparación con la población general. Mientras el LDCGB y el LPSNC ocurren asociados al virus de Epstein Barr (VEB) y a la inmunosupresión más acentuada, el LB ocurre de manera temprana en el curso de la enfermedad cuando todavía los CD4 están preservados y el LH ocurre en los primeros meses de iniciado el TARV cuando los CD4 están aumentando (reconstitución inmune).

Evaluación inicial

La evaluación inicial y la estratificación deben realizarse de acuerdo a las recomendaciones para pacientes con linfoma (ver tabla 1). Al momento del diagnóstico los pacientes con linfoma asociado a HIV presentan más frecuentemente estadios avanzados, síntomas B y compromiso extranodal y de sitios inusuales.

Tabla 1. Evaluación inicial

Historia clínica
Examen físico
Hemograma con recuento diferencial, ionograma, hepatograma, función renal, LDH, ácido úrico, fósforo, PCR, proteinograma electroforético, dosaje de inmunoglobulinas, recuento de CD4, carga viral, serologías para VHB y VHC, test de embarazo
Tomografía computada de cuello, tórax, abdomen, pelvis con contraste oral y endovenoso idealmente combinada con tomografía por emisión de positrones.
Biopsia de médula ósea unilateral.
Electrocardiograma, ecocardiograma.
Resonancia magnética de cerebro y columna si está indicado.
Punción lumbar si está indicado.
Endoscopia digestiva alta y baja si está indicada.
Evaluación de rearrreglos del gen <i>MYC</i> por FISH (rearrreglos de <i>BCL2</i> y <i>BCL6</i> en algunos casos).
Evaluación de EBERs.

Tratamiento antiretroviral

Debe iniciarse lo más tempranamente. Es necesario el manejo individualizado y multidisciplinario con el servicio de Infectología para monitorizar toxicidades asociadas al tratamiento y adaptar el TARV al tratamiento quimioterápico.

Un metaanálisis de 1546 pacientes con infección por HIV y LNH demostró que el inicio en simultáneo del TARV y la quimioterapia se asoció a una mejoría estadística de las tasas de respuestas completas y de la sobrevida global.

Con respecto a las drogas antirretrovirales, es preferible el uso de los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (ITRN), los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN), todos los inhibidores de la integrasa (II) (excepto el elvitegravir) y los antagonistas de CCR5. Deben evitarse los inhibidores de proteasa (IP).

La interacción entre las drogas puede ser:

Interacciones farmacocinéticas			
Inhibidores de proteasa	CYP450	Ritonavir (el más potente)	No deben utilizarse.
	Potencian drogas metabolizadas por el citocromo p450.	Tripanavir	Disminuye la exposición a drogas metabolizadas por el citocromo p450
ITRNN	+ CYP450	Todos (excepto el rilpivirine con poco efecto sobre el CYP)	Disminuye la exposición a drogas metabolizadas por el citocromo p450.
II	Glucuronidación vía UGT1A1	Raltegravir Dolutegravir	No poseen interacciones (excepto el elvitegravir). Pueden utilizarse.
Interacciones farmacodinámicas			
ITRN	No son sustratos, inductores ni inhibidores del CYP450	Zidovudina	No debe utilizarse por mielotoxicidad.
		Tenofovir	Toxicidad renal, no administrar con drogas nefrotóxicas (cisplatino, metotrexato, ifosfamida).

- Pacientes con anticuerpos anti-core positivos que reciban tratamiento quimioterápico para linfoma/leucemia deben recibir terapia antiviral para prevenir la reactivación del VHB.
- Pacientes con otros marcadores de posible exposición al VHB incluida la positividad aislada anti-HBs (sin antecedentes de vacunación) requieren control cuidadoso de la reactivación del VHB.
- Pacientes con anticuerpos anti-core positivos tratados con otra terapia inmunosupresora (por ejemplo inhibidor del TNF alfa, rituximab) requieren una monitorización cuidadosa con VHB-DNA y Ag HBs para la reactivación del VHB. Si esto no es posible se recomienda la terapia antiviral.

Con respecto a la coinfección VHC/HIV todos los pacientes con infección crónica deben recibir terapia anti-VHC libre de interferón (antivirales de acción directa)

Rituximab y recuento de CD4

Diferentes estudios han demostrado que la adición de rituximab (R) al tratamiento estándar quimioterápico es beneficiosa y no aumenta la muerte por complicaciones infecciosas, incluso en pacientes con inmunosupresión severa (CD menor a 100/uL).

Es discutido su uso en pacientes con recuentos de CD4 menores a 50/uL. Estos pacientes necesitan realizar una apropiada profilaxis antimicrobiana, soporte con factores estimulantes de colonias y el inmediato tratamiento de infecciones oportunistas.

Profilaxis infecciosa

Los pacientes con linfoma asociado a HIV que van a realizar tratamiento inmunosupresor con drogas quimioterápicas o agentes biológicos como el rituximab deben recibir profilaxis para *Pneumocystis jiroveci* y toxoplasmosis independientemente del recuento de CD4. Otras profilaxis se recomiendan en relación al recuento de CD4, neutropenia prolongada y uso prolongado de corticoides.

Categorías de linfomas asociados a HIV

Se dividen en 3 grupos

Linfomas que también ocurren en pacientes inmunocompetentes
Linfoma de Burkitt
LDCGB
Linfoma de Hodgkin
Otros
Linfomas que ocurren más específicamente en pacientes con HIV
Linfoma de las efusiones
Linfoma plasmablastico
Linfoma asociado al HHV8 NOS
Linfomas que ocurren en otros estados de inmunodeficiencia
PTLD-like

Linfoma de Burkitt

El LB es el segundo linfoma más frecuente en pacientes con infección por HIV (25-40%) y ocurre en estadios tempranos de la infección cuando el recuento de CD4 es relativamente alto.

Suele presentarse en estadios más avanzados con un curso clínico más agresivo. Si bien el tracto gastrointestinal es el sitio más frecuentemente comprometido en los pacientes inmunocompetentes, en los pacientes HIV positivo es frecuente el compromiso de sitios inusuales incluida la médula ósea.

El HIV no infecta las células linfomatosas y se piensa que su rol oncogénico sería indirecto a través de la inmunosupresión y la disminución de la vigilancia tumoral. Además se observó que hay expresión anormal del *RBL2* (Rb2/p130), un gen de supresión tumoral, que sería inhibido por la proteína Tat del HIV-1.

En la era pre-TARV estos pacientes eran tratados con regímenes similares a los que se utilizan para LDCGB con pobres resultados. Luego del advenimiento del TARV se ha reevaluado el uso de esquemas más intensivos como el CODOX-M/IVAC o el Hyper-CVAD, en combinación con R, con buenas tasas de respuesta pero con mayor grado de toxicidad y mayor tasa de complicaciones infecciosas.

El CODOX-M/IVAC modificado consiste en disminuir la dosis de metotrexate de 6.700 mg/m² a 3.000 mg/m², utilizar dosis máxima de 2 mg para la vincristina, aumentar la dosis de doxorubicina de 40 mg/m² a 50 mg/m² y disminuir la dosis de citarabina intratecal de 70 mg a 50 mg. Este esquema fue utilizado en pacientes con LB y LB-like inmunocompetentes con iguales resultados y menor grado de toxicidad (neurotoxicidad y neuropatía periférica) que el original de Magrath. Un estudio fase 2 realizado por el Consorcio de Neoplasias Asociadas a SIDA utilizó el esquema CODOX-M/IVAC modificado + R en pacientes con LB asociado a HIV. A las modificaciones realizadas por Lacasce agrega un cambio en el día de administración del metotrexate (del día 10 al 15) alejándolo así del nadir del CODOX el día 10. De esta manera logra disminuir la incidencia de mucositis severa y la tasa de neutropenia febril. También logra disminuir la toxicidad hematológica.

Otra alternativa para disminuir el grado de toxicidad es el uso del esquema R-EPOCH o los cursos cortos infusionales de EPOCH-R (SC-EPOCH-RR). Un problema del uso de este tipo de esquemas es que no incluyen drogas que atraviesan la barrera hematoencefálica por lo que esto afectaría a los pacientes con compromiso del SNC. Hay que tener en cuenta que el LB asociado a HIV tiene mayor porcentaje de compromiso en SNC por lo que el esquema utilizado debe contener R y profilaxis de sistema nervioso central.

Tabla 3. Tratamiento linfoma de Burkitt

Bajo riesgo	• R-CODOX-M x 3 ciclos (A-A-A)
Alto riesgo	• R-CODOX-M/R-IVAC modificado x 4 ciclos (A-B-A-B) • R-EPOCH x 6 ciclos + IT

PARA DOSIS VER CAPÍTULO DE LINFOMA DE BURKITT Y ANEXO DE PROTOCOLOS

Linfoma primario de sistema nervioso central (LPSNC)

El LPSNC es un subtipo de linfoma difuso de células grandes B y generalmente se presenta como variante inmunoblástica. El VEB puede detectarse, en la mayoría de los casos, en las células linfomatosas y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) a diferencia de lo que ocurre en la población HIV negativa. Desde el advenimiento del TARV su incidencia ha disminuido considerablemente. Si bien los estudios por imágenes no pueden proporcionar un diagnóstico definitivo y es necesaria la biopsia, la combinación de hallazgos sugestivos sumado a la presencia de VEB en LCR en un paciente inmunocomprometido sería suficiente, en casos seleccionados, para hacer el diagnóstico. Generalmente son pacientes que presentan una inmunosupresión muy marcada, con recuento de CD4 por debajo de 50/uL, lo que hace muy difícil el uso de altas dosis de MTX y citarabina. Sin embargo, desde el advenimiento del TARV, este tratamiento es el que se ofrece a la mayoría de los pacientes HIV positivos, especialmente aquéllos con carga viral baja y buen estado funcional. Los pacientes que responden bien a estos esquemas son candidatos a altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea. En los pacientes no elegibles para este tipo de tratamiento la radioterapia holocraneana tiene un rol como uso paliativo.

Tabla 4. Tratamiento LPSNC

Apto para tratamiento	Altas dosis de metotrexate + altas dosis de citarabina
Paliativo	Radioterapia holocraneana

Linfoma difuso a grandes células B

Enfermedad marcador de SIDA.

Habitualmente son linfomas agresivos, en estadios avanzados y con compromiso de sitios extranodales. En función del nivel de inmunodeficiencia, predominan:

- subtipos centrogerminales (CG) en pacientes con niveles preservados de CD4
- subtipos no CG en pacientes con recuentos de CD4 menores a 100/uL

La sobre-expresión de *MYC* es frecuente: el 20% de los LDGCB asociados a HIV.

A la fecha existe un único Ensayo Randomizado Controlado (ERC) fase III en pacientes HIV positivos realizado por el Consorcio de neoplasias asociadas a SIDA. Se describe:

- Mejoría en las tasas de RC con el agregado de rituximab al esquema de quimioterapia (58% vs. 47%)
- Ausencia de diferencias en supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP)
- Beneficio en el control de la enfermedad: reducido por complicaciones infecciosas sobre todo en pacientes con recuentos de CD4 <50 /uL o quienes recibieron por algún motivo rituximab mantenimiento
- Estudio fase II subsiguiente en 1546 pacientes: R-CHOP fue beneficioso en este grupo y NO condujo a mayor muerte por complicaciones infecciosas. El protocolo DA-EPOCH presenta una tasa alta de remisión completa (RC), reportada en 73%.

En el estudio fase II en el cual se ensayó tratamiento con curso corto de EPOCH con dosis densas de R (SC-EPOCH-RR) la SLP y SG fue de 68% y 84% respectivamente a los 5 años de seguimiento medio. Este esquema mostró ser altamente efectivo y menos inmunosupresor (condensado).

Sin embargo, en un ERC en pacientes inmunocompetentes con LDCGB no hubo diferencias entre R-DAEPOCH y R-CHOP.

Los datos sobre la profilaxis en SNC son inconclusos. El CNSIPI identifica a aquellos pacientes con riesgo alto de compromiso/recaída en SNC (compromiso extranodal adrenal o renal, edad mayor a 60 años, LDH elevada y ECOG>1). La recaída en SNC oscila entre 1% en jóvenes de bajo riesgo y 35% en pacientes con combinación de factores de riesgo.

Linfoma primario de efusiones (LPE)

Subtipo raro de linfoma (3% de linfomas asociados a HIV); más frecuente en pacientes con enfermedad avanzada por HIV-1 y en asociación con infección por HHV-8 y VEB.

Se asocia con frecuencia a sarcoma de Kaposi (SK) y enfermedad de Castleman multicéntrica. Habitual compromiso pleural, pericárdico y peritoneal como efusiones neoplásicas. No suele presentarse con masas tumorales sólidas.

El pronóstico es desfavorable con una supervivencia media de 6-10 meses. No presenta genes asociados a marcadores de superficie de las células B, pero es definido por el linaje B y confirmado por la presencia de rearrreglos de inmunoglobulinas. Los perfiles de expresión génica confirman el rol del HHV-8 en su patogenia pero demuestran una expresión génica diferente en los linfomas HHV-8 + VEB+ vs los VEB negativos. En los linfomas VEB negativos, los genes involucrados comprometen la vía de las MAPK lo cual sugiere la presencia de alteraciones en esta vía como conductores de la linfomagénesis más que el VEB en sí mismo. No existen estudios con series grandes de pacientes. Dentro de los factores de mal pronóstico se encuentran el mal PS y la ausencia de TARV previo al diagnóstico de LPE. No está claro el rol de las altas dosis y el autotrasplante de médula ósea.

Tabla 5. Tratamiento LDCGB-LDCGB HHV8+, NOS-LPE

<ul style="list-style-type: none"> • LNH DGCB • LNH DCGB HHV8 positivo, NOS • Linfoma primario de efusiones 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Estrategias terapéuticas sugeridas</u> - R-DA-EPOCH (preferido) (1) - R-CHOP • Soporte con G-CSF desde el inicio del tratamiento • Quimioprofilaxis intratecal (2) • Si CD20 es negativo, no está indicado R • Si CD4 <50/μL maximizar soporte de citopenias y profilaxis infecciosas
--	---

Recomendaciones de dosis para el ciclo 1 de EPOCH ± R:

- Día 1 rituximab (si CD20-positivo) 375 mg/m² ev
- Día 1-4 etopósido 50 mg/m²/d en infusión continua (96 horas)
- Día 1-4 doxorubicina 10 mg/m²/d en infusión continua (96 horas)
- Día 1-4 vincristina 0.4 mg/m²/d en infusión continua (96 horas)
- Día 5 Dosis de ciclofosfamida
 - Si recuento de CD4 basal >200 /μL, comenzar con dosis de 750 mg/m²
 - Si recuento de CD4 basal 50–200 /μL, comenzar con dosis de 375 mg/m²
 - Si recuento de CD4 basal <50 /μL, dosis de ciclofosfamida por debajo de 187.5 mg/m² no han sido publicadas. En este caso en el ciclo 1 iniciar sólo con EPOCH y agregar R en caso que el tratamiento sea bien tolerado y/o el recuento de CD4 mejore con el inicio del TARV
- Día 1-5 prednisona 60 mg/m²/d

Modificaciones de las dosis del EPOCH en los ciclos subsiguientes es en función de las citopenias (Excepto en linfoma de Burkitt)

Neu <500/mm ³ en cualquier ciclo en 2 laboratorios consecutivos separados por 72 hs y/o plaquetas en el nadir <25.000/mm ³	Reducir ciclofosfamida en 187 mg/m ² En el ciclo siguiente
Neu <500/mm ³ en cualquier ciclo por ≥ 3 días y/o plaquetas en el nadir <25.000/mm ³ por ≥ 3 días y el paciente NO recibió ciclofosfamida	Reducir dosis de doxorubicina y etopósido en un 25% en el ciclo siguiente
Neu en el nadir ≥500/mm ³ Y plaquetas ≥50.000/mm ³ que en el ciclo previo	Aumentar ciclofosfamida en 187 mg/m ² cada ciclo hasta una dosis máxima de 750 mg/m ²

La indicación de profilaxis sobre SNC es igual que en pacientes inmunocompetentes (ver capítulo de linfoma difuso células grandes B).

Linfoma plasmablastico

Se caracteriza por la ausencia de expresión de CD20 y características plasmáticas como la expresión de CD38, CD138 o MUM1/IRF4. Se asocia con frecuencia a VEB, rearrreglos de MYC y niveles de Ki67 >80%.

Representa del 3-12% de los linfomas asociados a HIV, su curso clínico es agresivo y de mal pronóstico.

Los esquemas CHOP o símil-CHOP infrecuentemente ofrecen sobrevidas prolongadas. Ensayos con protocolos más agresivos como B-ALL/NHL, CODOX-M/IVAC, o altas dosis y consolidación con autotrasplante de médula ósea no han demostrado beneficios en la sobrevida. La SG reportada es de 11 meses independientemente de la intensidad de la quimioterapia aplicada. El bortezomib solo o en combinación con quimioterapia (DA-EPOCH) o lenalidomida ha mostrado superioridad en reportes aislados o en series pequeñas de pacientes. Estas estrategias terapéuticas no se encuentran aprobadas en nuestro medio.

Tabla 5. Tratamiento linfoma plasmablástico

<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma plasmablástico 	<ul style="list-style-type: none"> • El CHOP estándar no es adecuado • Estrategias terapéuticas sugeridas <ul style="list-style-type: none"> - DA-EPOCH (preferido) - CODOX-M/IVAC (modificado) - Hyper-CVAD • Considerar altas dosis y autotrasplante en primera RC en pacientes seleccionados • Tratamiento intratecal
--	--

Enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM)

Desorden linfoproliferativo agresivo cuya presentación habitual es con poliadenopatías, fiebre, pérdida de peso y hepato-esplenomegalia. Es altamente prevalente en pacientes HIV+ y no presenta correlación con el recuento de CD4 ni con el TARV. Se encuentra fuertemente asociado a la infección por HHV-8.

El SK se encuentra presente hasta en el 70% de los pacientes con ECM al diagnóstico. Si bien no es una condición maligna, puede asociarse a discrasia de células plasmáticas, linfomas B, incluyendo LE, LH y asociación con POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios en la piel). El curso clínico es variable. La cuantificación de los niveles plasmáticos de DNA de HHV-8 se correlacionó con la enfermedad sintomática.

No existe estándar terapéutico. El rituximab como monoterapia fue altamente efectivo en series prospectivas (375 mg/m² semanal por 4 semanas) con tasas de respuesta del 67-71% y una SG 92-95% a los 2 años. En caso de ECM + SK se recomienda vigilancia estrecha por la potencial reactivación del SK durante el tratamiento con R.

Linfoma de Hodgkin (LH)

No es una enfermedad marcadora de SIDA. La presentación clínica más frecuente es con síntomas B, estadios avanzados, compromiso de médula ósea, hígado y bazo. Generalmente se presenta en pacientes con estado inmunológico moderadamente deteriorado y no asociado a inmunodeficiencia severa. El período de riesgo de desarrollar LH es durante los meses iniciales del TARV (reconstitución inmune).

El abordaje terapéutico actual, no difiere de pacientes inmunocompetentes

- Estadio temprano favorable: ABVD x 2 + RT en campo comprometido 20-Gy.
- Temprano desfavorable: ABVD x 4 + RT en campo comprometido 30-Gy o ABVD x 6.
- Enfermedad avanzada: ABVD x 6 o BEACOPP.
- Estrategias de tratamiento adaptadas a PET-TC según guías de práctica clínica en pacientes inmunocompetentes.

El brentuximab vedotin es efectivo en pacientes recaídos con LH y HIV. Respecto de los inhibidores de puntos de chequeo, hay escasos reportes de casos en pacientes con LH + HIV. Sólo fue reportado un caso en un paciente con LHc y HIV tratado con nivolumab. Se aguardan los resultados del estudio prospectivo multicéntrico fase II del grupo alemán en curso que evalúa la combinación de inhibidor de PD-1 + AVD en LH en paciente HIV+ en estadio avanzado.

Soporte con G-CSF

Se recomienda soporte con factores estimulantes desde el inicio de tratamiento oncológico en pacientes con HIV y linfoma.

Tratamiento de la recaída

No difiere de pacientes inmunocompetentes. Respecto del tratamiento con altas dosis (HD) y trasplante autólogo (TAMO) de médula ósea en pacientes con intención curativa, varios estudios documentan resultados exitosos en el tratamiento de linfomas asociados a HIV R/R con segunda línea de rescate y consolidación con TAMO, pudiendo lograr una adecuada reconstitución inmune luego del autotrasplante. Balsalobre et al reportaron 68 pacientes HIV+ con LNH y LH tratados con HD y TAMO en 20 instituciones europeas desde 1999 a 2004. La SLP y SG a 3 años fue de 56.5% y 61% respectivamente. La recaída se asoció a:

- Respuesta menor a RC al momento del TAMO ($P < 0.01$)
- Histología diferente a LDCGB
- Más de dos líneas terapéuticas previas

La sobrevida media para los 50 pacientes elegibles fue de 33 meses y 44 meses en los pacientes trasplantados.

Complicaciones tardías del tratamiento reportadas en pacientes HIV

- Mani et al. reportaron un caso de leucemia mieloide aguda asociada a tratamiento (AMLt) en una paciente HIV+ 48 meses luego de tratamiento con R-EPOCH por un LNH DCGB.
- Balsalobre et al. reportaron 3 casos de AMTt post TAMO
- Se desconoce si el riesgo de neoplasias post tratamiento se encuentra aumentado en el escenario de la infección por HIV

Bibliografía

- Gucalp A, Noy A. Spectrum of HIV lymphoma 2009. *Current Opinion in Hematology*. 2010; 17:362–367.
- Meister et al. Malignant lymphoma in the HIV-positive patient. *Eur J Haematol*. 2018; 101(1):119-126.
- Krishnan A et Zaia J. HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: viral origins and therapeutic options. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014 Dec 5; 2014(1):584-9.
- Uldrick et al. How I treat classical Hodgkin lymphoma in patients infected with human immunodeficiency virus. *Blood*. 2015;125(8):1226-1235.
- Barta et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood*. 2013; 122:3251-3262.
- Little RF, Pittaluga S, Grant N 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;101:4653-4659.
- Barta SK, Lee JY, Kaplan LD et al. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2012;118:3977-3983.
- Bayraktar UD, Ramos JC, Petrich A et al. Outcome of patients with relapsed/refractory acquired immune deficiency syndrome-related lymphoma diagnosed 1999-2008 and treated with curative intent in the AIDS Malignancy Consortium. *Leuk Lymphoma*. 2012;53:2383-2389.
- Ramos J, Sparano J, Rudek M et al. Safety and Preliminary Efficacy of Vorinostat With R-EPOCH in High-risk HIV-associated Non-Hodgkin's Lymphoma (AMC-075). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18:180-190.
- Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006; 24:4123-4128.
- Ribera JM, Oriol A, Morgades M et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Br J Haematol*. 2008;140:411-419.
- Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer*. 2003; 98 (6):1196-1205.
- Barnes JA, LaCasce AS, Feng Y et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol*. 2011; 22:1859-1864.
- Noy A, Lee JY, Cesarman E et al. AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma. *Blood*. 2015; 126:160-166.
- Brunnberg U, Hentrich M et al. HIV-Associated Malignant Lymphoma. *Oncol Res Treat*. 2017; 40:82-87.
- Re A, Cattaneo C et al. HIV and Lymphoma: from Epidemiology to Clinical Management. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019; 11; e2019004.
- Lacasce A et al. Modified Magrath Regimens for Adults with Burkitt and Burkitt-Like Lymphomas: Preserved Efficacy with Decreased Toxicity. *Leukemia and Lymphoma*. 2004; 45(4): 761-767.
- Spano JP, Poizot-Martin I et al. Non-AIDS-related malignancies: expert consensus review and practical applications from the multidisciplinary CANCEVH Working Group. *Ann Oncol*. 2016; 27 (3): 397-408.
- EACS: European AIDS Clinical Society Guidelines versión 9.1, Part IV: Clinical Management and Treatment of HBV and HCV Co-infection in HIV-positive Persons. October 2018.
- Dunleavy K et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013; 369 (20): 1915-1925.

Linfomas en pacientes inmunocomprometidos



Introducción

El estado inmunitario es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de síndromes linfoproliferativos B. Los defectos en la vigilancia inmunológica pueden ocurrir en inmunodeficiencia hereditaria o adquirida. Entre las principales causas de inmunodeficiencia hereditaria se encuentran la inmunodeficiencia común variable, inmunodeficiencia combinada severa y el síndrome de WiskottAldrich. Las inmunodeficiencias adquiridas en cambio, surgen en contexto de infección por HIV, en el período post trasplante o secundarias a iatrogenia. Un aspecto característico de los estados de inmunosupresión es la proliferación de virus como el VEB y el HHV8 que predisponen al desarrollo de ciertos desórdenes linfoproliferativos.

Clínicamente se pueden manifestar con presentaciones inusuales y con mayor frecuencia de compromiso extranodal. Es habitual en estos casos la desregulación del eje PD-1/PD-L1 y mecanismos moleculares, como el aumento del número de copias de 9p24, han sido observados en varios subtipos de linfomas asociados a inmunosupresión.

Síndromes linfoproliferativos (SLP) asociados a inmunodeficiencias primarias (IDP)

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de desórdenes heterogéneos provocados por alteraciones genéticas múltiples y que explican la diversidad de síndromes linfoproliferativos que pueden surgir. Las IDP comparten algunos aspectos clínicos. Se presentan más comúnmente en la infancia y en el sexo masculino. Los SLP asociados tienen predilección por sitios extranodales (SNC, gastrointestinal, etc.) y progresan rápidamente si no se tratan. Usualmente son de origen B y están asociados a VEB. El linfoma más frecuente es el difuso de células grandes B. Se sugiere la elección terapéutica según el subtipo histológico. Se debe considerar reposición de gammaglobulina en casos de hipogammaglobulinemia como así también una adecuada profilaxis antibiótica (especialmente *Pneumocytis Jirovecii*).

Síndromes linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencias secundarias (IDS)

- *SLP asociado a metotrexate (MTX)*. Las dosis bajas de MTX utilizadas para el tratamiento de la AR, psoriasis, dermatomiositis y miastenia, han sido implicadas en el proceso de linfomagénesis. La histología es variable e incluye LDCGB, LH, linfoma folicular, linfoplasmocítico, del manto y un cuadro similar al desorden linfoproliferativo post trasplante polimorfo. Frecuente compromiso extranodal. 50% asociación con VEB. 60% de remisión tras la suspensión del MTX. Caso contrario, se recomienda la quimioterapia.
- *Antagonistas de TNF*. Se usan en pacientes con AR, enfermedad de Crohn, psoriasis, entre otras enfermedades autoinmunes. Algunos estudios reportan incremento del riesgo de linfomas bajo estos tratamientos.
- *Inmunosenescencia*: inhabilidad del sistema inmune añoso de producir una respuesta efectiva frente a desafíos antigénicos. Esta disregulación puede predisponer al desarrollo de linfomas relacionados a infecciones por oncovirus. (Ejemplo: VEB-LDCGB-NOS en la clasificación de la OMS 2016).

Síndromes linfoproliferativos asociados a autoinmunidad (SLPA)

Suelen darse a edades tempranas en pacientes con mutaciones en genes que median la apoptosis (vía de FAS) que conlleva al desarrollo de linfadenopatías crónicas no malignas, hepatoesplenomegalia, supervivencia de linfocitos T doble negativo (inmunofenotipo CD3+, CD4+, CD4-/CD8-, TCRαβ+) y aparición de fenómenos autoinmunes. Poseen riesgo aumentado de cáncer con un riesgo estimado de desarrollar linfoma del 10-20%. El diagnóstico de SLPA se basa en la presencia de 2 criterios requeridos y 6 adicionales:

Requeridos: linfadenopatía crónica y/o esplenomegalia y el aumento de LT doble negativos circulantes.

Adicionales: prueba de apoptosis linfocitaria anormal, mutaciones en genes de la vía del FAS, elevación de biomarcadores (niveles plasmáticos de sFASL, IL-10, IL-18 y vitamina B12), histología compatible e historia familiar de SLPA.

No todos los pacientes requieren tratamiento, pero es frecuente el uso de inmunosupresión (corticoides, rituximab, micofenolato mofetil, sirolimus, etc.).

Desórdenes linfoproliferativos post-trasplante (DLPT)

- La mayoría de ellos se asocia a infección de los linfocitos B por VEB (reactivación o primoinfección)

- y se dan en el contexto de inmunosupresión post trasplante y una respuesta celular T inadecuada.
- El DLPT post-trasplante alogénico de médula ósea (TALO) tiene una incidencia del 1% a 10 años, pero la mayoría ocurre en linfocitos del donante durante los primeros 2 a 6 meses post trasplante. Curso clínico agresivo con respuestas pobres al tratamiento (supervivencia a 3 años del 20%).
 - El DLPT post trasplante de órgano sólido (TOS) es más frecuente, pero su incidencia varía en función del tipo de injerto, afectando a 1-3% de los adultos receptores de riñón o hígado, y hasta 20% de los trasplantes de intestino delgado. El pronóstico es bueno, sobre todo en el primer año post trasplante.
 - Un tercio de los casos de DLPT no tiene asociación a VEB y se caracteriza por un inicio más tardío y en pacientes de mayor edad; se asemeja al linfoma de pacientes inmunocompetentes.
 - El principal factor de riesgo para es el grado de inmunosupresión, especialmente sobre la respuesta inmune mediada por linfocitos T (uso de globulina antitimocito durante el régimen acondicionante/inmunosupresor, uso prolongado de tacrolimus), y en segundo lugar la discordancia serológica para VEB entre receptor y donante. Otros: donante no relacionado, discordancia HLA, trasplante de cordón y la EICH crónica.
 - Presentación clínica variable. Más del 50% compromiso extranodal.
 - Etapas diagnósticas como en cualquier proceso linfoproliferativo.

Subtipos histológicos

- Lesiones tempranas: hiperplasia plasmocítica, DLPT tipo mononucleosis infecciosa e hiperplasia folicular florida. Compromiso de ganglios, amígdalas y adenoides, con histoarquitectura preservada. Suelen retrogradar espontáneamente o con reducción de la inmunosupresión.
- DLPT polimórfico: forma más frecuente en niños. Histología con infiltrado linfocitario polimorfo con destrucción de la histoarquitectura normal del tejido adyacente.
- DLPT monomórfico B o T: la mayoría cumple criterios de LDCGB, con menos frecuencia linfoma de Burkitt o neoplasia de células plasmáticas.
- DLPT tipo linfoma de Hodgkin (LH) clásico: poco frecuente. VEB+. Más común en trasplantados renales.

Profilaxis primaria

En la mayoría de los pacientes el desarrollo de DLPT es precedido por una marcada elevación en la carga viral de VEB. La profilaxis primaria consiste en prevenir este aumento de la carga viral en pacientes con serología positiva. La depleción celular B con rituximab ha demostrado evitar el incremento en la carga viral, pero no hay evidencia suficiente que avale su uso profiláctico, como así tampoco el de agentes antivirales ni inmunoglobulinas.

Vigilancia y tratamiento preventivo

En pacientes con alto riesgo de DLPT, ante la detección de valores elevados o de un incremento progresivo de la carga viral de VEB, puede iniciarse tratamiento preventivo. En pacientes post TALO con factores de riesgo para DLPT se recomienda realizar dosaje de carga viral comenzando antes del día 30, al menos en forma semanal durante los primeros 3-4 meses, hasta la reconstitución de la inmunidad celular (+/día 100) y luego mensualmente durante al menos un año.

Tratamiento preventivo: rituximab 375 mg/m²/semana (1-4 dosis) hasta negativización de la carga viral. Evaluar reducir inmunosupresión.

Tratamiento

Las recomendaciones surgen en su mayoría de opinión de expertos, análisis retrospectivos o ensayos prospectivos no randomizados.

Tratamiento

DLPT post-TOS:

- Lesiones tempranas: reducción de inmunosupresión (RIS) +/-rituximab
- Lesiones polimórficas: RIS +/-rituximab y quimioterapia para refractarios (CHOP-EPOCH)
- Lesiones monomórficas: RIS + immunoquimioterapia (R-CHOP/R-EPOCH)

DLPT post-TALO:

- Lesiones tempranas: rituximab 375 mg/m²/semanal +/-RIS
- Lesiones polimórficas y monomórficas: rituximab +/-RIS, terapia celular con LT citotóxicos del donante o de tercero

Bibliografía

- De Jong D, Roemer M, Chan J et al. B-cell and Classical Hodgkin Lymphomas Associated with Immunodeficiency. *Am J Clin Pathol.*2017;147:153-170.
- Low L, Song J. B-cell Lymphoproliferative Disorders Associated with Primary and Acquired Immunodeficiency. *Surgical Pathology.* 2016.9(1)55-77.
- TranH, NourseJ, HallSetal. Immunodeficiency-associated lymphomas. *BloodReviews.*2008;22:261281.
- Mancuso S, Carlisi M, Santoro M et al. Immunosenescence and lymphomagenesis. *Immunity&Ageing.* 2018 15:22.
- TeacheyD. New Advances in the Diagnosis and Treatment of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS). *Curr Opin Pediatr.* 2012; 24(1):1-8.
- Koneti Rao V, Bosco Oliveira J. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood.* 2011. 118:5741-5751.
- DeStefano CB, Desai SH, Shenoy AG et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorders. *BJH.* 2018; 182, 330-343.
- Styczynski J, Giebel S. Post transplant Lymphoproliferative Syndromes. *TheEBMTHandbook.* 2019, cap 45.
- Nagle SJ, ReshefR, Tsai DE. Post transplant lymphoproliferative disorder in solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Chest Med.* 38 (2017) 771-783.

Linfomas no Hodgkin T periféricos



Introducción

Representan aproximadamente el 15% de los LNH en occidente. Su frecuencia es mayor en Asia. Globalmente suelen presentarse en estadios avanzados (78% de los casos), con síntomas B (60%) y compromiso extranodal (médula ósea 30% y piel 20%, entre otros órganos). Pueden asociarse a síndrome hemofagocítico, caracterizado por fiebre, citopenias, hepatoesplenomegalia, hemofagocitosis en médula ósea, hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia.

Clasificación

Leucemia prolinfocítica de células T
Leucemia de linfocitos T grandes granulares
Desórdenes linfoproliferativos crónicos NK
Leucemia agresiva de células NK
Linfoma de células T sistémico de la infancia VEB+
Desórdenes linfoproliferativos Hydroa vacciniiformesímil
Leucemia/linfoma T del adulto
Linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal
Linfoma de células T asociado a enteropatía
Linfoma de células T intestinal monomórfico epiteliotrópico
Desórdenes linfoproliferativos indolentes de células T del tracto gastrointestinal
Linfoma de células T hepatoesplénico
Linfoma de células T subcutáneo símil paniculitis Micosis fungoides
Síndrome de Sézary
Desórdenes linfoproliferativos primarios cutáneos de células T CD30+
Papulosis linfomatoide
Linfoma primario cutáneo de células grandes anaplásico
Linfoma primario cutáneo de células T gamma-delta
Linfoma primario cutáneo agresivo epidermotropo de células T citotóxicas CD8+
Linfoma de células T primario cutáneo acral CD8+
Desorden linfoproliferativo primario cutáneo de células T pequeñas y medianas CD4+
Linfoma T periférico NOS
Linfoma de células T angioinmunoblástico
Linfoma folicular de células T
Linfoma nodal de células T periférico con fenotipo folicular helper (TFH)
Linfoma de células grandes anaplásico ALK positivo
Linfoma de células grandes anaplásico ALK negativo
Linfoma de células grandes anaplásico asociado a implantes mamarios

A continuación se revisarán los aspectos diagnósticos y terapéuticos sólo de los linfomas T periféricos predominantemente nodales.

1. Linfoma de células T periférico, NOS

Se trata de un grupo heterogéneo de linfomas T que no se corresponden con otras entidades específicas de la OMS y, por lo tanto, el diagnóstico es de exclusión. Es el subtipo más frecuente (30%) de linfoma T periférico. Suelen ser nodales. La piel y el tracto gastrointestinal son los sitios extranodales más afectados. Al momento del diagnóstico a menudo es una enfermedad diseminada y puede cursar con eosinofilia, prurito y síndrome hemofagocítico. Se comportan como linfomas agresivos, con mala respuesta a la quimioterapia (sobrevivida a 5 años del 32%).

Histopatología

Morfología variable. Patrón de infiltración difuso es el más frecuente. Células neoplásicas pueden ser pequeñas, medianas, grandes y ocasionalmente sternbergoides. Frecuentemente con citoplasma claro, núcleos irregulares con nucléolo y en ocasiones atipia sutil. Hiperplasia de vénulas post capilares y fondo inflamatorio. La variante linfoepitelial (linfoma de Lennert) tiende a permanecer más tiempo localizada en ganglios

y a tener mejor pronóstico. La población celular neoplásica es en general CD8+ y con perfil citotóxico, predominantemente de pequeño tamaño y alterna con grupos confluentes de histiocitos epitelioides. Ha sido descrito especialmente en pacientes añosos o inmunodeprimidos, y en casos primarios de linfomas nodales de células T o NK EBV+.

Características inmunofenotípicas

CD5-, CD7-, CD4+/y CD8-. Pueden verse formas CD4/CD8 doble positivo o negativo, y ser CD56+, CD30+ y gránulos citotóxicos+. Generalmente expresan la cadena beta del receptor de células T (β F1). Ki67 elevado.

Se describen dos subtipos moleculares: GATA3 y TBX21 (mejor pronóstico).

2. Linfomas nodales de células T con fenotipo folicular *helper* (FH)

Dentro de esta categoría existen diferentes entidades clínico-patológicas, como el linfoma T angioinmuno-blástico, el linfoma de células T folicular y el linfoma nodal de células T con fenotipo folicular *helper* no específico (NOS). Estas dos últimas son provisionales en la clasificación de la OMS 2016. Célula de origen LTH CD4+. Expresan CXCL13, PD1 (*programmed death 1 receptor*), CD10, ICOS (*inducible coestimula-tor T*), CXCR5 y BCL6, y en la mayoría de los casos son CD200+.

A. Linfoma T angioinmunoablástico (LTAI): segundo en frecuencia de los linfomas T. Predomina en adultos mayores. Heterogeneidad histopatológica (errores diagnósticos). Adenopatías generalizadas, hepa-toesplenomegalia y compromiso frecuente de piel y médula ósea. Suele observarse fiebre, pérdida de peso, eritema cutáneo y artralgias. Puede presentar manifestaciones secundarias a disregulación inmunológica (hipergammaglobulinemia policlonal, vasculitis, poliartritis, anemia hemolítica autoinmune, trombocitope-nia inmune, enfermedad tiroidea, neuropatía, etc.). 75% asociación con VEB. Sobrevida libre de eventos y sobrevida global a 5 años del 29% y 33% respectivamente.

Histopatología

Características morfológicas

El ganglio muestra borramiento parcial de la histoarquitectura, con infiltración interfolicular e hiperplasia arborizante de vénulas post capilares (vénulas de endotelio alto). Los folículos son atróficos. La población celular es de células pequeñas a medianas con citoplasma claro y mínima atipia. El fondo es inflamatorio con eosinófilos, plasmocitos, histiocitos e hiperplasia de células foliculares dendríticas. Hay expansión de inmunoblastos B frecuentemente VEB+, los que pueden aparentar células de Reed Sternberg y simular un linfoma de Hodgkin. Pueden progresar a un linfoma compuesto o recaer como un LNHB difuso de células grandes.

Características inmunofenotípicas:

CD2+, CD3+, CD5+ y CD4+ y puede haber numerosos linfocitos reactivos TCD8+. Las células tumorales expresan en cantidad e intensidad variables CD10, Bcl6, CXCL-13, ICOS y PD-1. Rodeando las vénulas post-capilares se observa una red de células foliculares dendríticas CD21+, CD23+, y CD35+. En el 75 a 90% de los casos se observa reordenamiento clonal del receptor de células T y en 25 a 30% reordenamiento clonal del gen de inmunoglobulina.

B. Linfoma de células T folicular (ENTIDAD PROVISIONAL)

C. Linfoma nodal de células T con fenotipo folicular, NOS (ENTIDAD PROVISIONAL)

2. Linfoma de células grandes anaplásico (LCGA)

Existen formas cutáneas (ALK neg) y sistémicas (ALK positivo o negativo). Representan el 12% de los linfomas T.

Formas cutáneas típicamente son localizadas, afectando más frecuentemente a hombres de edad avanzada, como una localización única y solitaria en piel o tejido celular subcutáneo en forma de nódulo rojizo. Puede afectar ganglios locorreionales. Compromiso nodal distal en el 10% de los casos. Es de curso indolente y puede tener remisiones espontáneas.

Formas sistémicas pueden observarse a cualquier edad.

1. Linfoma de células grandes anaplásico ALK positivo

Ocurre en jóvenes (mediana de edad 30 años). Más frecuente en varones. 75% síntomas B y estadios avanzados. Compromete ganglios y en un 50 a 80% compromiso extranodal (piel, hueso, partes blandas, pulmón, médula ósea e hígado). Mejor pronóstico que ALK negativos. Los síntomas B, el IPI alto, la variante de células pequeñas, CD56+, compromiso mediastinal, cutáneo y visceral confieren peor pronóstico, independientemente del ALK.

Histopatología

Características morfológicas

Células usualmente grandes, con citoplasma abundante, núcleos pleomórficos típicamente en herradura.

Características inmunofenotípicas

Las células grandes expresan CD30 en la membrana y el área del Golgi.

Son por definición ALK+ debido a la translocación (2;5) que conduce a la proliferación celular y efecto antiapoptótico. Son EMA+ (antígenos epiteliales de membrana) y la mayoría expresa uno o más antígenos asociados a células T. CD3 ausente en el 75% de los casos. Suelen ser CD2+, CD4+ y CD5+. La mayoría son positivos para gránulos citotóxicos

(TIA-1, granzima B y perforina). CD43+/-, CD45 y CD45RO variables. Son negativos para VEB.

La expresión de ALK no es exclusiva del LCGA. Otros tumores como un subtipo de linfoma B de células grandes y una variante poco frecuente de histiocitosis infantil autolimitada pueden expresarla.

2. Linfoma de células grandes anaplásico ALK negativo

Tiene un pico de incidencia entre los 40-65 años sin predominancia por sexo. El compromiso extranodal es menos frecuente que en los ALK positivos.

Desde el punto de vista pronóstico, las formas ALK positivas se asocian a mejor pronóstico, siendo la supervivencia total a los 5 años luego de un régimen con antraciclinas de 79% vs 46% para ALK negativas.

Histopatología

Morfológicamente debido a su patrón de crecimiento cohesivo intrasinusoidal, del área T o difuso, resulta indistinguible de la patente común descrita en las formas ALK+. La citología es similar a los ALK+, si bien la variante de células pequeñas no ha sido descrita en los ALK-. Expresan de manera intensa y uniforme el CD30 en Golgi, membrana y citoplasma. Es frecuente la pérdida de expresión de antígenos de células T. Son positivos más frecuentemente CD2 y CD3 que CD5; CD43 es en general +, CD4+/- . Pueden o no expresar EMA, gránulos citotóxicos y STAT3. El diagnóstico diferencial más importante es con el LNHT periférico NOS CD30+ y el linfoma de Hodgkin clásico.

La mayoría de los casos muestra reordenamiento clonal del receptor de células T, expresen o no antígenos de célula T. Se distinguen dos subtipos citogenéticos con implicancias pronósticas. Un grupo (30%) con reordenamiento DUSP22/IRF4 en 6p25, son más monomorfos, sin gránulos citotóxicos y de mejor pronóstico, mientras que un grupo (10%) con reordenamiento de TP63 se comportan de manera muy agresiva.

3. Linfoma de células grandes anaplásico asociado a implante mamario (i-LCGA).

Muy poco frecuente que se origina alrededor del implante. Mayor riesgo con implantes texturados. La edad media del paciente al diagnóstico es de 50 años y el tiempo medio transcurrido entre la colocación y el desarrollo del linfoma es de 10 años aproximadamente.

60-90% colección líquida periprotésica (seroma) de formación rápida, espontánea y de inicio tardío. Todo seroma tardío (más allá de un año del implante), no explicable por infección o trauma debe ser considerado sospechoso de enfermedad y evaluado mediante PAAF con cultivo, IHQ y CMF con evaluación de CD30. 10-35% masa tumoral palpable. Otras presentaciones menos frecuentes: agrandamiento mamario, eritema cutáneo, linfadenopatía regional.

i-LCGA in situ o seroma (forma más frecuente) es en general una enfermedad localizada e indolente con sobrevida libre de enfermedad a los dos años del 100% y sobrevida global a los 5 años del 98%.

i-LCGA infiltrante comportamiento clínico similar al LCGA ALK negativo sistémico. Requiere quimioterapia. Sobrevida a los dos años 52%.

Tratamiento:

*Resección quirúrgica completa del implante, la cápsula fibrosa que lo rodea, cualquier masa capsular asociada y biopsia escisional en caso de adenomegalia sospechosa.

*En estadios II-IV además requiere quimioterapia sistémica.

*Considerar remoción de implante contralateral (4.8% bilateral).

De acuerdo a las recomendaciones de la FDA los casos con confirmación histológica deben ser reportados al registro de la Sociedad Americana de Cirugía Plástica (www.thepsf.org/profile).

Estadificación

No difiere de la de otros linfomas.

Factores pronósticos

Tabla 2. Grupos pronósticos según PIT

Grupo	n	Factores pronósticos	SG a 5 años	SG a 10 años
G1	64	0	62%	55%
G2	108	1	52%	38%
G3	83	2	32%	18%
G4	67	3-4	18%	12%

Comparación de sistemas pronósticos

Índice	Parámetros	Subtipo AP aplicable	Resultado	Referencia
IPI	Estadio EN EdadLDH PS	Todos los linfomas T IPI >3 en ALCL es de mal pronóstico (independiente del ALK+ o -)	Diferente SG entre 0/1 vs 4/5	NEJM, 1993
PIT	MO PS EdadLDH	T Nos (ALCL suele no afectar MO) Si se usa en ALCL, da resultados similares en formas ALK+ y -	Superior al IPI en T NOS PIT simplificado (2 grupos) es superior al IPI simplificado	Gallamini, Blood 2004
Índice de Bologna	EdadPS LDH Ki67 mayor 80% Status VEB Expresión de CD15	T NOS y AITL	Distingue tres grupos. SG de 37 vs 23 vs 6 meses	Went, JCO 2006
GEP	Activación de NFκb	T NOS	SG 25 meses vs 12 meses para los que no la activan	Martínez Delgado, Leucemia 2005

Tratamiento

Los linfomas T periféricos inespecíficos (T-NOS) han mostrado respuestas insuficientes y de corta duración con los esquemas quimioterápicos convencionales. En la primera línea de tratamiento se han propuesto esquemas tales como: CHOP21, CHOP14, CHOEP, ACVBP, CHOP seguido de ICE o IVE, HyperCVAD, EPOCH y DA-EPOCH, SMILE (con L-asparaginasa propuesta especialmente para los linfomas T/NK). Con CHOP y esquemas similares se obtienen remisiones completas en el 50% de los casos, con tasas de supervivencia a 5 años del 25 al 45%, existiendo diferencias entre pacientes con IPI de bajo y alto riesgo (64% vs 22%).

El grupo alemán ha reportado mejores resultados con el agregado de etopósido al CHOP (CHOEP), con beneficio más evidente en los linfomas a grandes células anaplásico ALK+ y en jóvenes, con tendencia a mejorar la supervivencia libre de eventos a 3 años en otros subgrupos (Tabla 4).

AITL podría ser tratado solamente con corticoides o inmunosupresores como la ciclosporina en casos seleccionados.

Tabla 4. Esquema CHOEP. Respuestas según subtipos

CHOEP	SLE 3 años	SG 3 años
Anaplásico ALK+	76%	90%
Anaplásico ALK-	46%	62%
Angioinmunoblástico	50%	67.5%
T NOS	41%	54%

Recientemente fueron publicados los resultados del estudio randomizado de fase 3 ECHELON2, que comparó CHOP vs brentuximab vedotin (anti CD30 conjugado monometilauristatina E) + CHP (ciclofosfamida, doxorubicina y corticoides en las mismas dosis del CHOP), en la primera línea de tratamiento de linfomas T periféricos CD30+.

Diferencias significativas en las tasas de RC (68% para la rama en estudio vs 56% para la rama de CHOP) y respuestas globales (83% vs 72%). Con un seguimiento de 36 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 48 meses para la rama de BV+CHP vs 20.8 meses para CHOP (p 0.011) representando una reducción del riesgo de progresión del 29% y de muerte del 34%. El perfil de seguridad fue similar al CHOP, tanto en término de neuropatía periférica como toxicidad hematológica, no obstante se recomienda profilaxis con factores estimulantes de colonias granulocíticas. Estos resultados determinaron que fuera aprobado por la FDA para el tratamiento de primera línea del linfoma a grandes células anaplásico y otros linfomas TCD30+ como la linfadenopatía angioinmunoblástica y el linfoma T periférico. La indicación fue aprobada en Argentina en junio de 2020

Rol del trasplante

Dado el mal pronóstico global de los linfomas T periféricos con la quimioterapia (QT) convencional, algunos autores proponen la consolidación con altas dosis de QT (TAMO) una vez alcanzada la remisión completa con el tratamiento de primera línea en los linfomas T NOS, los angioinmunoblásticos y los linfomas a grandes células anaplásicos ALK-. En ALK+ quedaría reservado como consolidación en recaídas quimiosensibles.

En un trabajo que analiza 62 publicaciones, publicado en 2020, centrado en seis estudios prospectivos fase 2 y el registro COMPLETE, recomiendan considerar TAMO en RC1 en AITL y PTCL-NOS, así como se considera “razonable” en ALCL ALK- con rearreglo DUSP 22 negativo y ALK positivo de alto riesgo (recomendación nivel II grado C). El trasplante alogénico podría ser una opción para pacientes jóvenes recaídos con donante histoiéntico y en primera línea en LT hepatoesplénico.

Profilaxis del SNC

Los factores de riesgo no están bien definidos. Se recomienda utilizar los mismos parámetros utilizados en LDCGB.

Linfoma T recaídos y refractarios

Regímenes que incluyen platino o etopósido han sido sugeridos en primera recaída con tasas de respuesta. Promedio entre 50% y 70%. Considerar utilizar gemcitabine si no fue utilizada en primera línea. La bendamustina también ha sido propuesta en estos casos.

RC y RP con esquemas de rescate en LNH-T

	ICE Zelenetz et al	DHAP Velázquez et al	ESHAP Velázquez et al	GEM Zinzani et al
RC	28.4%	37%	37%	30%
RP	43.2%	50%	27%	25%

Brentuximab vedotin

Anticuerpo monoclonal anti CD30 conjugado a MMAE (monometilauristatina E) con actividad antitubulina.

Aprobado por la FDA para linfomas a grandes células anaplásicos CD30+ en recaída. En el trabajo pivotal se obtuvieron tasas de RC del 59% (52% para ALK neg y 69% para ALK+) con respuestas globales del 86% (81% para ALK+ y 88% para ALK neg); duración media de respuesta de 13.2 meses y supervivencia libre de progresión media de 14.6 meses, independiente del status ALK. Podría tener un rol en otros LT NOS que expresan CD30. (Ver comentarios sobre estudio ECHELON 2).

Pralatrexate

Antifolato inhibidor competitivo de la DHFR (dihidrofolato reductasa) con mayor potencia citotóxica que el metotrexate.

Aprobado por la FDA siendo utilizado en linfomas T periféricos en el estudio PROPEL (pacientes refractarios a varias líneas e incluso recaídos post trasplante); en dosis de 30 mg/m²/semanal x 6 dosis mostró 29% de respuestas globales luego del primer ciclo, permitiendo en varios casos que los pacientes pudieran ser llevados a trasplante.

Inhibidores de histona deacetilasa

Por su efecto inhibitorio inducen la acetilación de histonas lo cual aumenta la expresión de genes supresores de tumor y la acumulación de proteínas acetiladas, impidiendo la progresión del ciclo celular, la angiogénesis y llevando a las células a la apoptosis. Belinostat fue aprobado en nuestro país este año. El estudio BELIEF reporta los resultados de 120 pacientes en progresión luego de 1 o más líneas de terapia. La dosis es de 1000 mg/m² día 1 al 5 de cada ciclo. La tasa de respuestas globales fue de 25.8%, incluyendo 10.8% de remisiones completas (por subtipos, mayores respuestas en angioinmunoblástico). Son promisorios los resultados de asociación a CHOP en primera línea con respuestas de 89%, aunque se basan en un escaso número de pacientes.

En la tabla 6 se resumen los resultados de los inhibidores de histona deacetilasa disponibles en nuestro país para el tratamiento de LNH T recaídos/refractarios.

Tabla 6. Resultados de inhibidores de histona deacetilasa en LNH T recaídos/refractarios.

	Romidepsin	Belinostat	Vorinostat
Respuestas globales	35-38%	25.8%	29.7%
Duración de respuesta	8.9-17 meses	13.6 meses	
Comentarios	Aprobado FDA 2011	Estudio BELIEF	Linfomas T cutáneos

Lenalidomida

Utilizada en casos aislados de linfomas angioinmunoblásticos.

Ciclosporina

Reportes de usos en linfoma angioinmunoblástico fundamentado por la disregulación inmune asociada.

Dosis de 3 a 5 mg/kg vía oral por 6 a 8 semanas, luego 50 mg cada 1 a 3 semanas, seguido por una dosis de mantenimiento.

Esquemas combinados

Tabla 7. Esquemas de combinación de nuevos agentes y poliquimioterapia

Régimen	Fase	Pacientes	Puntos finales	Eventos adversos	Referencia
Lenalidomida + CHOEP	I	12 ptes LNHT. Primera línea	End point primario ORR	Neutropenia, anemia, trombocitopenia, fiebre, diarrea, hipotensión, mucositis	Lunning et al. 2017.
Lenalidomida + CHOP	II	37 ptes añosos con AITL. En recaída	ORR 54 %	Neutropenia, trombocitopenia, trombosis. No segundas neoplasias	Safar et al. 2015.
COEP alternando con pralatrexate	II	33 LNHT estadios II-IV. Primera línea	ORR 70%, RC 52%, SLP 2 años 39%, SG 2 años 60%.	Anemia, plaquetopenia, neutropenia febril, mucositis, sepsis, aumento de creatinina y transaminasas	Advani et al. 2016.
Everolimus +CHOP	II	30 ptes LNHT. Primera línea	ORR 90%, SG 2 años 70%, SLP 2 años 33%. Mediana de SLP no alcanzada.	Neutropenia, trombocitopenia, mucositis, síntomas gastrointestinales, neuropatía periférica, hematuria por virus BK, infección por herpes, aumento de transaminasas, muertes por neumonía.	Kim et al. 2016.
Romidepsina +CHOP	II	19 ptes CTCL y LNHT. R/R	ORR 68% SLP 18 meses 57% SG 18 meses	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia febril, deterioro general, infección pulmonar, vómitos	Dupuis et al. 2014.
Brentuximab +CHP	III	226 ptes LNH T periféricos. Primera línea.	ORR 83% RC 68%. Mediana de SLP del 48.2 meses con seguimiento de 36 meses.	Neuropatía periférica, neutropenia febril, anemia.	Horwitz et al. 2018.

Tabla 8. Esquemas de dobletes y tripletes de nuevos agentes

Terapia de combinación	Fase	Pacientes	Punto final	Efectos adversos	Referencia
Pralatrexate y romidepsin	I	14 ptes. LNHT/R	ORR 71% SLP 4.4 meses. SG 12.4 meses	Mucositis, trombocitopenia	Amengual et al. 2017
Romidepsin y azacitidina	I/IIa	5 ptes. LNHT/R	ORR 80% RC 40%	Neutropenia, trombocitopenia	O'Connor et al 2017.
Lenalidomida y vorinostat	I/II	8 ptes LNHT/R	ORR 25%. Mediana de SLP 2.2 meses. SG 6.7 meses.	Trombocitopenia, leucopenia, anemia y neutropenia	Hopfinger et al. 2014
Romidepsina y lenalidomida	I/II	11 ptes. LNHT/R	ORR 50%. Mediana de SLE 13.5 semanas	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, anomalías electrolíticas.	Mehta-Shah et al. 2015.
Romidepsina, lenalidomida y carfilzomib	II	16 ptes. LNHT/R	ORR 45.5%. RC 35.4%. RP9%. Mediana de SLE 13.6 semanas	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, vómitos, diarrea, disnea, edemas, neutropenia febril, fiebre, debilidad, infección, TVP.	Mehta-Shah et al. 2017.

Bibliografía

- Swerdlow S, Campo E, Pileri S et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-2390.
- Moroch J, Copie-Bergman C, deLeval L et al. Follicular peripheral T-cell lymphoma expands the spectrum of classical Hodgkin lymphoma mimics. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(11): 1636-1646.
- NCCN Guidelines version 2.2018 Non Hodgkin Lymphomas.
- Zang Y, Xu W, Liu H, Li J. Therapeutic options in peripheral T cell Lymphoma. *Journal of Hematol and Oncol*. 2016 9:37.
- Moscowitz A, Lunning M, Horowitz S. How I treat the peripheral T cell Lymphomas. *Blood*. 2014;123: 2636-2644.
- Nicolae A, Pittaluga S, Venkataraman G et al. Peripheral T-cell lymphomas of follicular T-helper cell derivation with Hodgkin/Reed-Sternberg cells of B-cell lineage :both EBV positive and EBV-negative variants exist. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(6):816-826.
- Parilla 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.
- Laurent C, Delas A, Gaulard P et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcome. *Ann of Oncol*. 2016;27:306-314.
- Clemens M, Horwitz S. NCCN Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Aesthetic Surgery Journal*. 2017; 37(3); 285-289.
- Adams W, Culberston E, Deva A et al. Macrot textured Breast Implants with Defined Steps to Minimize Bacterial Contamination around the Device: Experience in 42000 implants. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2017; 140 (3).
- Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T cell and natural killer/Tcell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008; 26:4124-30.

- Gallamini et al. Peripheral T cell Lymphoma(u). A new prognostic model from a retrospective Multicentric Clinical Study. *Blood*. 2004; 7: 2474-2479.
- Rodriguez J, Corradini P. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for T cell Lymphomas, in T Cell Lymphomas, Foss F eds. Humana Press. 2013, pag 229-242.
- Corradini P et al. Graft versus lymphoma effect in relapsed peripheral T cell nonHodgkin's lymphomas after reduced intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol*. 2004; 22; 2172-2176.
- Markham MJ, Dang NH. Syndromes and Clinical Management Issues Associated with T cell Lymphomas, in T Cell Lymphomas, Foss F, eds. Humana Press. 2013, pag 317-331.
- Federico M, Rudiger T, Bellei M et al. Clinicopathologic Characteristics of Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma: Analysis of the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 10;31(2):240-6.
- Bechers M, Hul G. Therapy refractory angioimmunoblastic T-cell lymphoma in complete remission with lenalidomide. *Eur J Haematol*. 2013 Feb; 90 (2):162-3.
- Mosalpuria K, Bocieg G, Vose J. Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma Management. *Semin Hematol*. 2014 Jan;51(1):52
- Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R et al. ECHELON-2 Study Group. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomized, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 393: 229-240.
- Ma H, Davarifar A, Amengual JE et al. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018 Feb;13(1):13-24.
- Abeyakoon C, Van der Weiden C et al. Role of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in peripheral T Cell Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2020 Nov;12(11) :3125.

Linfomas cutáneos T



Son un grupo de desórdenes caracterizados por la localización de linfocitos malignos en la piel. Se clasifican de acuerdo a la WHO-EORTC (Tabla 1). Los linfomas cutáneos de células T representan aproximadamente el 75% de los casos (50% corresponden a micosis fungoides (MF) y 25% a otros linfomas T no MF), mientras que el 25% restante está representado por los linfomas cutáneos de células B.

Tabla 1. Clasificación WHO-EORTC de linfomas cutáneos

Linfomas cutáneos de células T y de células NK

- a. Micosis fungoides (MF)
- b. Variantes y subtipos de la micosis fungoides
 - i. Micosis fungoides foliculotrópica
 - ii. Reticulosis pagetoide
 - iii. Piel laxa granulomatosa
- c. Síndrome de Sézary
- d. Leucemia/linfoma T del adulto
- e. Desórdenes linfoproliferativos primarios cutáneos CD 30 +
 - i. Linfoma a grandes células anaplásicas primario cutáneo
 - ii. Papulosis linfomatoide
- f. Linfoma de células T tipo paniculítico subcutáneo
- g. Linfoma primario cutáneo de células T gamma/delta.
- h. Linfoma primario cutáneo agresivo epidermotropo T CD 8 positivo (provisional)
- i. Linfoma primario cutáneo de células de pequeño y mediano tamaño CD 4 positivo (provisional)
- j. Linfoma primario cutáneo T CD8 positivo acral. (provisional)
- k. Linfoma T periférico primario cutáneo no especificado (NOS)
 - l. Linfoma T/NK extranodal, tipo nasal
 - m. Linfoma de células T “símil Hydroa Vacciniiforme”

Linfomas cutáneos de células B

Linfoma B primario cutáneo de la zona marginal

Linfoma primario cutáneo centrofolicular

Linfoma primario cutáneo difuso de células grandes B, tipo de la pierna

Otros linfomas primarios cutáneos difusos de células grandes B: linfomas plasmoblástico, linfoma de células B grandes rico en células T, linfoma primario cutáneo de células grandes B intravascular

Neoplasias de precursores hematológicos

Neoplasia de células dendríticas blásticas plasmocitoides (neoplasia hematodérmica CD 4+/CD 56 + o linfoma de células NK blástico)

Diagnóstico

- Cuadro clínico
 - Histopatología con inmunohistoquímica
 - CMF de SP ante la sospecha de células de Sézary.
 - Estudio molecular para demostrar estirpe T (sólo en casos seleccionados).
- Se recomienda realizar biopsias cutáneas múltiples.

Estadificación

1. Examen físico

- Descripción de lesiones cutáneas (parches, placas, eritrodermia, lesiones tumorales y/o ulceradas) con estimación del porcentaje de superficie corporal afectada.
- Adenopatías palpables: consignar si son mayores de 1.5 cm de diámetro mayor, irregulares, en conglomerado o fijas.
- Organomegalias

2. Laboratorio

3. Imágenes

- Sólo Rx de tórax y ecografía de grupos ganglionares periféricos en estadio IA y en pacientes seleccionados con IB.
- TAC tórax, abdomen y pelvis o PET/Tc en el resto.

4. Biopsia ganglionar: en adenopatías mayores de 1.5 cm de diámetro y/o ganglios firmes, irregulares, fijos o en conglomerado. Preferentemente seleccionar adenopatías en sitio de drenaje de lesiones cutáneas o adenopatías con mayor captación en el PET/Tc.

5. Biopsia de médula ósea. No sería necesaria en estadios iniciales.

Linfomas primarios cutáneos de células T

Micosis fungoides (MF)

En la forma clásica las lesiones son de lenta evolución y pasan por tres etapas clínico-patológicas: 1: etapa macular (histología puede ser inespecífica), 2: etapa de placa (lesiones más infiltradas e histología diagnóstica de MF), y 3: etapa tumoral (lesiones que frecuentemente se ulceran, pueden coexistir con máculas o placas y pueden sufrir transformación a células grandes).

Las formas no clásicas o variantes de la MF incluyen la MF foliculotrópica (peor pronóstico, suele transformarse), la reticulosis pagetoide (evolución más lenta) y la MF piel laxa granulomatosa.

IF de la MF: CD 3+, CD 45RO+, CD4+ (80% de casos) con delección de marcadores pan T (CD5, CD2, CD7).

Síndrome de Sézary (SS)

Es la tríada de eritrodermia exfoliativa generalizada (puede tener islotes de piel no comprometida), linfadenopatías generalizadas y células T neoplásicas en piel ganglios y SP. Para su diagnóstico se requiere uno o más de los siguientes criterios:

- Recuento absoluto de células de Sézary de 1000 células por mm³ o mayor.
- Expansión de células T CD 4 + con una razón CD4/CD8 de 10 o mayor.
- Presencia de células T clonales en SP por biología molecular.
- IF anormal incluyendo pérdida de CD 7 ($\geq 40\%$) o CD26 ($\geq 30\%$)

Desórdenes linfoproliferativos CD 30+, cutáneos primarios.

- **LTC anaplásico de células grandes CD30+:** nódulo, tumor, a veces pápulas que luego se ulceran, con localización en tronco o miembros. Diseminación extracutánea a ganglios regionales (10% de casos). Pronóstico favorable (80-90% sobrevive a los 10 años). Buena respuesta a la RT local.
- **Papulosis linfomatoide:** pápulas diseminadas en tronco y miembros inferiores, pápulo-nodulares necróticas o nodulares. Escasas o múltiples, y en diferentes estadios evolutivos. Pueden remitir espontáneamente en dos meses, aunque hay casos que duran años. Pueden dejar hipo, hiperpigmentación o cicatrices. Las células CD 30+ (de acuerdo a la variante se presentan en mayor o menor número) se acompañan de linfocitos T, células sternbergoides, neutrófilos y eosinófilos.

Linfoma de células T, tipo paniculítico subcutáneo

Se origina primariamente en tejido celular subcutáneo. Placas infiltradas, induradas, tumores, que pueden ulcerarse. Más habitualmente en piernas. En más del 20% se asocia a enfermedades autoinmunes. Dos formas evolutivas: una indolente y crónica, la otra rápida y agresiva que tiende a comprometer hígado, médula ósea y pulmón, y puede asociarse a síndrome hemofagocítico.

Linfoma cutáneo a células T, simil hydroa vacciniiforme

Infrecuente. Se asocia al virus de EB. Casi exclusivo de niños en Asia y América latina: erupción polimorfa con pápulas, vesículas, edema, ampollas, úlceras y costras en áreas foto expuestas. Mal pronóstico.

Linfoma T/ NK extranodal, tipo nasal.

Compuesto por células NK CD56+. Placas o tumores en tronco y extremidades con tendencia a la ulceración. Puede ser destructivo en la zona centofacial. Curso agresivo, con supervivencia de 12 a 17 meses. El compromiso extracutáneo agrava el pronóstico.

Linfomas cutáneo T periféricos no especificados (NOS)

Incluye tres entidades en la clasificación de la WHO-EORTC:

Linfoma de células T epidermotropo CD 8 + agresivo (provisional)

Linfoma cutáneo de células gama /delta (entidad definitiva)

Linfoma cutáneo primario de células T CD4+ pleomórfico de células de pequeño y mediano tamaño (provisional).

Tratamiento de la micosis fungoides

Requiere del manejo interdisciplinario de patólogos, dermatólogos, radioterapeutas y hematólogos, todos ellos familiarizados con la entidad.

La MF es una enfermedad indolente en estadios iniciales, con gran variabilidad en la presentación clínica. Afecta la calidad de vida por los cambios en la apariencia de la piel, el prurito o las deformidades de la piel, incluso en etapas iniciales. En estadios avanzados, los problemas cutáneos locales se asocian a alteraciones sistémicas con aumento de infecciones y segundas neoplasias.

Al momento actual no existe ninguna opción curativa, por ello el tratamiento deber estar dirigido a lograr una remisión tan larga como sea posible, con drogas que puedan usarse en forma prolongada y con adecuado margen de seguridad terapéutica.

La elección del tratamiento deberá basarse primordialmente en el estadio (Tablas 2, 3 y 4), además de considerar otros factores tales como el compromiso foliculotrópico, la posibilidad de transformación a células grandes, la severidad de los síntomas asociados (prurito, ulceración del tumor, etc.), el tiempo y duración de la respuesta terapéutica, las comorbilidades del paciente, la toxicidad vinculable al tratamiento, la accesibilidad y el costo-beneficio de las diversas alternativas terapéuticas.

Tabla 2. Clasificación en estadios de la enfermedad

Estadio		Descripción	
I		Parches y placas	Estadios limitados
	IA	Menos del 10% de la SC	
	IB	Más del 10% de la SC	
II A		Adenopatías con AP negativa	Estadios avanzados
II B		Tumores cutáneos	
III		Eritrodermia generalizada	
IV	IV A	Adenopatías con AP positiva	
	IV B	Compromiso visceral	

SC: superficie corporal

Tabla N° 3. Clasificación TNM de MF y síndrome de Sézary (Revisión ISCL/EORT)

Piel	T1	Parches limitados, pápulas o placas que cubren menos del 10% de la superficie de la piel.
	T2	Pápulas o placas que cubren más del 10% de la superficie de la piel. T 2a: sólo parche. T 2b: placa +/-parche.
	T3	Tumor de más de un 1 cm de diámetro
	T4	Eritema confluyente que cubre más del 80% de la superficie de la piel.
Ganglio	N0	Sin ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos. No se requiere biopsia
	N1	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos. Sin compromiso histológico.
	N2	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos. Con compromiso histológico pero con histoarquitectura ganglionar conservada.
	N3	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos. Con compromiso histológico e histoarquitectura ganglionar afectada.
	NX	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos. Sin confirmación histológica.
Visceral	M0	Sin compromiso visceral
	M1	Compromiso visceral (debe contar con confirmación patológica). Especificar el órgano comprometido.
Sangre periférica	B0	Ausencia de compromiso sanguíneo significativo (menos del 5% de linfocitos atípicos o células de Sézary).
	B1	Carga tumoral sanguínea baja. Más del 5% pero no llega al criterio de B2
	B2	Carga tumoral sanguínea alta. Más del 1000/mcl de linfocitos atípicos (células de Sézary), o CD4/CD8 mayor de 10, o más de 40% de células CD4+/CD7 neg o más de 30% de células CD4+/CD26 neg

Tabla 4. Estadios clínicos de la MF y SS

	T	N	M	B
IA	1	0	0	0-1
IB	2	0	0	0-1
IIA	1-2	1-2	0	0-1
IIB	3	0-2	0	0-1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

Los pacientes con estadios iniciales (65 a 85% de los pacientes de diagnóstico reciente), generalmente sólo requieren tratamientos dirigidos hacia la piel, y pueden no requerir nunca tratamientos sistémicos. El tratamiento sistémico tiene una eficacia moderada y riesgo de toxicidad, por lo que debe ser reservado racionalmente para pacientes con estadios avanzados (II B a IV B) o pacientes con estadios precoces (I A y II A) pero con enfermedad recaída o refractaria luego de terapias cutáneas múltiples. Las opciones terapéuticas incluyen terapias dirigidas a la piel y tratamientos sistémicos.

Terapias dirigidas a la piel

La elección depende de la extensión y el tipo de las lesiones cutáneas.

A. En lesiones cutáneas localizadas, las opciones son:

- 1. Corticoides tópicos: (clobetazol, betametasona 0.05%, mometasona 0.1%).** Sencillo. Útil en estadios en placa. Inducen apoptosis de LT malignos y disminuyen las células Langerhans lo que interrumpe su estímulo a los LT malignos. Se usan en lociones, cremas, o ungüentos. RC del 60-65% y RP del 30% en IA, y RC 25% y RP 57% en IB. Muestran toxicidad cuando se usan en áreas extensas y por largos períodos. En placas más gruesas pueden ser usados en forma intralesional.

2. Carmustina tópica (BCNU)

Produce pocas reacciones locales (5%), pero mayor toxicidad cutánea a largo plazo (telangiectasias y riesgo de otros cánceres de piel en tratamientos prolongados). Tiene absorción sistémica, por lo que requiere monitoreo hematológico y un tiempo más limitado de tratamiento. Se prepara una solución con 10 mg de la droga en 60 cc alcohol 95%, o 20 a 40% en base oleosa. Útil en lesiones limitadas.

3. Gel de clorhidrato de clormetina. Se aplica una vez al día. Concentración de 160 microgramos/gr. Es un agente alquilante bifuncional que inhibe rápidamente la proliferación celular. Útil en lesiones limitadas. Los eventos adversos más frecuentes son locales y comprenden dermatitis (55%), prurito e infecciones de piel. Menos frecuentemente, ulceraciones de piel o hiperpigmentación.

4. Retinoides tópicos: gel de bexarotene. *No disponible en el país.* Útil en enfermedad limitada. Terapia simple, bien tolerada (sólo algunas reacciones locales). Respuestas globales del 60% en estadios IA y IIA con 21% de RC.

B. Las **lesiones cutáneas más extensas** pueden ser tratadas mediante:

1. PUVA.

Consiste en el tratamiento con 8-metoxipsoralenos por VO (fotosensibilizador) seguida por la exposición controlada a la luz ultravioleta de onda larga (UVA) en una cámara especialmente diseñada para ello. La profundidad de penetración efectiva de la UVA es dentro de epidermis y dermis superficial (ideal para MF en estadios de parches o de placas con mínima infiltración).

Fase de inducción (hasta 6 meses): dos a cuatro veces por semana.

Fase de mantenimiento: frecuencia decreciente de aplicaciones, hasta 1 por mes.

Complicaciones agudas: eritema y formación de ampollas.

Complicaciones a largo plazo: cataratas y tumores secundarios de piel (con dosis acumulativas mayores a 1200 J/cm²).

Respuestas globales del 95% con RC de 58 a 83%, dependiendo de la extensión del compromiso cutáneo. La mediana de duración de respuesta es de 43 meses.

La respuesta en pacientes con placas muy infiltradas o tumores puede acelerarse agregando RT local. Puede combinarse con retinoides, rexinoides e interferón.

2. Radioterapia

Se utiliza en sus diversas modalidades.

a. **Radioterapia superficial localizada:** útil en lesiones únicas y/o en placas gruesas. Dosis de 10 Gy se utilizan como tratamiento sintomático (prurito). Dosis de 30 Gy pueden ser curativas. Remisiones prolongadas de 40 a 60% a 5 años para IA vs 10% para estadios avanzados.

b. **Electron BEAM o baño de electrones:** útil en grandes superficies de piel (IB con enfermedad lentamente progresiva). La disponibilidad de la técnica es limitada. Requiere cuidadosa dosimetría (“boost” en áreas “escondidas” como la zona pudenda). Utiliza un acelerador lineal que emite electrones que penetran en piel en una profundidad limitada (menos 5 mm). Menos del 5% de la dosis penetra hasta 2 cm. Dosis de 15 a 20 Gy para el tratamiento sintomático. Dosis de 30 a 36 Gy en 8 a 10 semanas logran RC del 94%. Raramente el ciclo de tratamiento se repite más de 1 vez en el mismo paciente.

Tratamientos sistémicos

Incluyen terapias “biológicas” y quimioterapias

A. Terapias biológicas

Provocan una respuesta habitualmente lenta y parcial. No suelen causar inmunosupresión y carecen de toxicidad acumulativa, de allí que suelen usarse por largos períodos para mantener la respuesta obtenida.

1. Retinoides

Las drogas del grupo disponibles en nuestro medio son la isotretinoína (1 mg/kg/día) y el bexarotene. El bexarotene se utiliza en dosis de 300 mg/m²/día, por VO. Respuesta global de todos los estadios del 45%, con duración media de respuesta de 42.7 semanas. Puede asociarse con otros tratamientos. Resulta muy útil para mantener las respuestas obtenidas con otras terapias (por ejemplo: PUVA).

La toxicidad más significativa incluye la hipertrigliceridemia y el hipotiroidismo (ambos reversibles), erupción y cefalea. La mielosupresión es poco frecuente (leucopenia 11%). No debe usarse gemfibrozil concomitante porque exacerba la hipertrigliceridemia.

2. Interferón Alfa

Efectos antiproliferativos, citotóxicos e inmunomodulares. La respuesta se correlaciona con el estadio, la intensidad de los tratamientos previos y la dosis de interferón. Desde dosis moderadas (3 millones tres veces por semana) a dosis altas (15 millones/día). Vía SC. Efectos adversos habituales del interferón.

Globalmente: RC 20% y RP 50%. La tasa de respuesta es dependiente de la dosis (respuestas globales del 38% con dosis bajas a 79% con dosis altas). Estas cifras se incrementan cuando se usa combinado con PUVA (80% de respuestas), o retinoides. Duración de respuesta es de 6 meses, pudiendo observarse remisiones largas

3. Fotoféresis extracorpórea (“PUVA extracorpóreo”)

Se administra el psoraleno por VO, realizándose dentro de las dos horas una leucoaféresis en la que se separan las células mononucleares. La fracción enriquecida de linfocitos, combinado con el plasma rico en psoralenos, pasa a través de un circuito extracorpóreo donde es expuesto a la radiación UVA, siendo luego reinfundido al paciente. Generalmente el paciente es tratado dos días consecutivos, una vez por mes. Mecanismo de acción no dilucidado (efecto linfotóxico directo o mecanismo de respuesta inmunológica).

La respuesta puede observarse luego de 6 meses de tratamiento. Tasa global de respuesta del 83%. La mitad de los ptes mejoran hasta el 50% de las lesiones.

Menor beneficio en ptes con SS con eritrodermia y alto número de células T neoplásicas circulantes. En estos casos suele asociarse a interferón y/o bexarotene.

4. Vorinostat.

Inhibidor de histona deacetilasa clase I y II. Dosis 400 mg/día VO.

Respuestas globales del 30%, con reducción del prurito en el 58% de los ptes y mejoría objetiva en el 33% de los SS. Tiempo medio para la respuesta es menor de 2 meses. Duración de respuesta mayor de 6 meses, pudiendo observarse respuestas más durables.

Eventos adversos: fatiga, letargia, trombocitopenia, alteración del gusto, aumento de creatinina y prolongación del intervalo QT. Eventos trombóticos (4.7%). Se recomienda control de hemograma, ionograma, glucemia y función renal cada dos semanas por dos meses, y luego mensualmente. Ante toxicidad reducir la dosis a 300 mg/día x 5 o 7 días a la semana. No requiere ajuste de dosis en sujetos mayores de 65 años. No debe asociarse a otros inhibidores de histonas como el ácido valproico. Puede potenciar a los anticoagulantes orales. No hay datos sobre uso en combinación con PUVA, IFN o MTX.

5. Romidepsina

Inhibidor de histona deacetilasa. Dosis: 14 mg/m² los días 1, 8 y 15 del ciclo, cada 21 días. Respuestas globales: 39%, con 16% de RC. El tiempo para la respuesta es de dos meses, con una duración de respuesta de 15 meses. Toxicidad: plaquetopenia grado 3-4 en el 7%, neutropenia grado 3-4 en el 5% y alteraciones de la onda T del ECG en el 4% de los ptes tratados.

Los agentes mencionados precedentemente pueden ser usados en monoterapia o en esquemas combinados: bexarotene + PUVA + inmunomoduladores, o bexarotene (150 a 300 mg/m²) + vorinostat (300 a 400 mg VO).

6. Brentuximab vedotin (anti CD 30)

La utilidad del tratamiento con brentuximab vedotin (BV) en estos pacientes recaídos/refractarios fue demostrado por el estudio multicéntrico, randomizado, de fase 3 ALCANZA en el que se incluyeron pacientes adultos con micosis fungoides y linfoma a grandes células anaplásico CD 30+ R/R. Los mismos fueron randomizados entre dos ramas: una rama experimental en la que recibieron BV en

dosis de 1.8 mg/kg cada 3 semanas x 16 ciclos vs una rama control a elección del investigador entre bexarotene VO 300 mg/m²/día o metotrexate VO en dosis de 5 a 50 mg/una vez por semana, ambos por 48 semanas.

El estudio incorporó 64 pacientes en cada rama. Con una mediana de seguimiento de 22.9 meses, la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta global objetiva a los 4 meses fue del 56.3% en la rama de BV vs 12.5% en la rama control. La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 17.2 meses para la rama experimental vs 3.5 meses para la rama control. Se reportaron eventos adversos G3-4 en el 41% de la rama con BV vs 47% en la rama control. La neuropatía periférica se observó en el 67% de los pacientes tratados con BV vs 6% en la rama control. Los resultados permitieron la rápida aprobación por parte de la FDA del BV en estos pacientes recaídos/refractarios y con indicación de tratamiento sistémico. Actualmente aprobado por la ANMAT.

7. Mogamulizumab (anti CCR4).

Anticuerpo humanizado dirigido contra el receptor de quemoquinas CC4. Terapia diana con SLE prolongada. No disponible en nuestro medio.

B. Quimioterapia

Comparados con los agentes biológicos, suelen mostrar respuestas más rápidas y en un porcentaje mayor de pacientes. No obstante se asocian frecuentemente a inmunosupresión y toxicidad acumulativa, lo cual hace que queden reservados a estadios avanzados de la enfermedad o en casos refractarios.

1. Metotrexate en dosis bajas: bien tolerado por VO. Efecto dosis dependiente. Se utiliza en dosis desde 20-30 mg/sem hasta 60-70 mg/sem. RC del 12% y RP del 22%, que pueden ser durables. Monitorear citopenias y toxicidad hepática. Puede asociarse a corticoides, PUVA, alfa IFN.

2. Otras drogas y esquemas de QT

Gemcitabine, clorambucilo, doxorubicina liposomal, análogos de purinas, o esquemas de poli quimioterapia (CHOP, EPOCH)

El tratamiento con QT permite obtener tasa de respuesta alta pero de corta duración. Dichos tratamientos suelen asociarse a tasa alta de infecciones, secundarias a la colonización de piel y a las puertas de entrada cutáneas, debiendo ser considerado el uso de antibióticos profilácticos.

Síndrome de Sézary. Tratamiento de primera línea

Terapias combinadas: terapias sistémicas + terapias dirigidas a la piel

- Interferon alfa o gamma + PUVA.
- Metotrexate en bajas dosis + PUVA.
- Bexarotene + PUVA
- Inmunomoduladores: fotoféresis extracorpórea, interferón alfa o gamma, bexarotene solo o en combinación) + irradiación cutánea total con electrones.

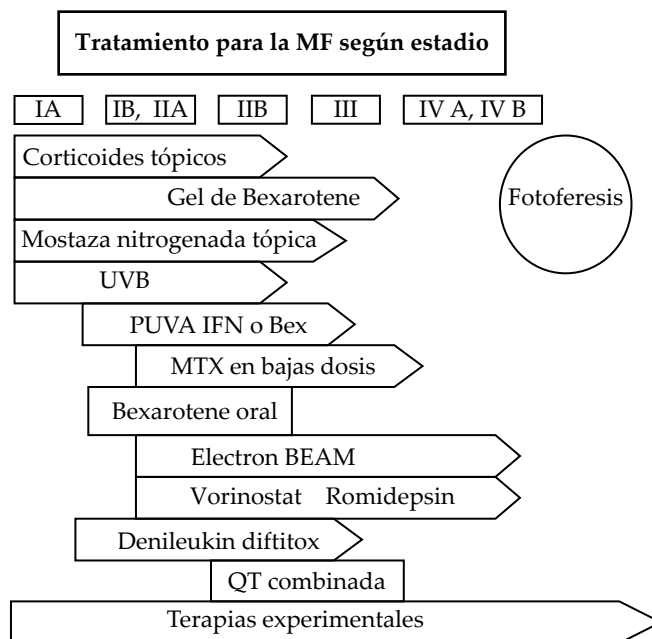
Terapias combinadas: sistémicas + sistémicas

- Interferón alfa + bexarotene
- Fotoféresis extracorpórea + otros inmunomoduladores (bexarotene, interferón alfa o gamma, metotrexate en dosis bajas solo o en combinación)
- Metotrexate en dosis bajas + interferón alfa

En síntesis:

- El tratamiento inicial de la MF deberá estar dirigido hacia la piel
- Si la enfermedad no pudiese ser suficientemente controlada, se agregará “terapia biológica” sistémica
- La poli quimioterapia agresiva raramente resulta adecuada

Una propuesta de tratamiento según estadio puede observarse en el **Gráfico 1**



Tranformación de la micosis fungoides

La transformación de la MF a un linfoma T de células grandes ocurre en el 8 al 39% de los casos. Desde el punto de vista anatomopatológico se diagnostica cuando aparecen células grandes (más de 4 veces el tamaño de los linfocitos pequeños) en más del 25% del infiltrado, o si dichas células forman nódulos microscópicos.

La transformación debe ser siempre sospechada, por lo que se recomienda biopsiar toda lesión tumoral de MF a fin de descartarla. Son factores de riesgo para la transformación: la edad, y la elevación de LDH y beta dos microglobulina.

La transformación es un evento que confiere mal pronóstico, siendo factores desfavorables para sobrevida la transformación precoz y multifocal.

Si la enfermedad es unifocal, puede ser tratada con radioterapia local, pero en pacientes jóvenes y con enfermedad extensa se recomienda el tratamiento similar al de un linfoma T nodal: poliquimioterapia sistémica y consolidación con autotrasplante en primera remisión completa.

Bibliografía

- Willemze R, Cerroni L, Kempf W et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703-1714.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris N et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2017.
- Trautinger F, Knobler R, Willemze R et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *European J of Cancer*. 2006; 42: 1014-1030.
- Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2009; 114: 4337-4353.
- Horwitz SM, Olsen EA, Duvic M et al. Review of the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a stage-based approach. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008; 6: 436-442.
- Dummer R, Dreyling M. Primary cutaneous lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2008; 19: 72-76.
- Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force for the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007; 110: 1713-1722.
- Gniadecki R, Assaf C, Bagot M et al. The optimal use of bexarotene in cutaneous T cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2007; 157: 433-440.
- Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 2603-2606.
- Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T cell lymphoma. *Cancer*. 2003; 98: 993-1001.
- Mann BS, Johnson JR, Cohen MH et al. FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T cell lymphoma. *Oncologist*. 2007; 12: 1247-1252.
- Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 3109-3115.
- Whittaker SJ, Foss FM. Efficacy and tolerability of currently available therapies for the mycosis fungoides and Sézary syndrome variants of cutaneous T cell lymphoma. *Cancer Treat Rev*. 2007; 33: 146-160.
- Duarte RF, Schmitz Nm, Servitje O et al. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41: 597-604.
- Trautinger F, Eder J, Assaf C et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017; 77: 57-74.
- Willemze R, Hodak E, Zinzani PL et al. Committee EG. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29 (Suppl 4); iv 30-iv 40.
- O'Connor OA. Pralatrexate: an emerging new agent with activity in T cell lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2006; 18: 591-597.
- Vergier B, de Muret A, Beylot Barry M et al. Transformation of mycosis fungoides: clinico-pathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Blood*. 2000; 95: 2212-2218.
- Bernengo MG, Quaglino P, Novelli M et al. Prognostic factors in Sézary syndrome: a multivariate analysis of clinical, haematological and immunological features. *Ann Oncol*. 1999; 9: 857-863.
- Prince HM et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive Cutaneous T-Cell Lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017; 17: 31266-7.
- Duvic M. et al. Results of a phase II trial of brentuximab vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33(32):3759-65.
- Kempf W, Mitteldorf C. Cutaneous T cell lymphomas. An update 2021. *Hematological Oncology*. 2021; 39:46-51.

Linfomas cutáneos B



Los linfomas B cutáneos primarios son definidos como linfomas que se presentan en la piel sin evidencia de enfermedad extracutánea al momento del diagnóstico. Son, después de los linfomas gastrointestinales, el segundo grupo de linfomas no Hodgkin extranodales más frecuentes, y representan el 20-25% de todo el grupo.

Tabla 1. Características morfológicas, inmunofenotípicas y genéticas/moleculares

	LBZMCP	LCFCP	LBDCG,TP
Morfología	Células B neoplásicas esparcidas y/o colonizando folículos reactivos, alternando con numerosos linfocitos T. Agregados de células B benignas con o sin centros germinales y células plasmáticas.	Predominio de centrocitos grandes especialmente en lesiones difusas. Pueden verse blastos pero no conforman playas confluentes.	Predominio de playas Confluentes de células De mediano a gran tamaño de tipo inmunoblastos o menos frecuentemente centroblastos.
Crecimiento	Nodular o difuso (menos frecuente)	Difuso (75%), mixto (20%), folicular (5%)	Difuso
Inmunofenotipo	CD20, CD79a y Bcl2+, CD5, CD10, CD23 y BCL6 negativo. CD43+/-	CD20 y BCL6+, BCL-2 y CD10-/+ , MuM-1 negativo	CD20, MuM-1 y BCL2+, BCL6+/-, CD10-
Aspectos genéticos/moleculares	t(11;18) y t(3;14) en una proporción de los LZMCP	PEG:B centrogerminal t(14;18), en 10-41%, sin significado clínico (más frecuente con pocos centroblastos). Variaciones en el número de copias Amplificación de la región 2p16.1 (C-REL);deleción de la región 14q11.2-q12	PEG:B activada. Traslaciones MYC, BCL6 30-50% Variación en número de copias: del6q (BLIMP1) 60%; del CDKN2A:67% Mutaciones activante del NF-KB: MYD88 (60%); CD79B (20%); CARD11 (10%); TNFAIP3/A20 (40%)

PGE:perfil de expresión génica

LBZMCP: linfomas B de la zona marginal cutáneo LCFCP: linfoma B centrofolicular cutáneo primario LBDCG, TP: linfoma B difuso de células grandes tipo de la pierna

Tabla 2. Características clínicas, evolución y pronóstico:

	LBZMCP	LCFCP	LBDCG, TP
Descripción	Pápulas, placas o nódulos rojo violáceos, solitarios o múltiples	Pápulas, placas o nódulos, solitarios o múltiples (miliares agrupados)	Tumores rojo azulados en una o ambas piernas, solitarios o múltiples
Localización	Tronco, extremidades superiores y cabeza (<frecuente)	Cabeza (cuero cabelludo, frente), cuello y tronco. Piernas 5% (peor pronóstico)	Piernas. Otras regiones 10-15%
Multifocalidad	Habitual (no se asocia a peor pronóstico)	15% (no se asocia a peor pronóstico)	Factor pronóstico adverso
Clínica	Frecuencia: 25% Edad (mediana):50 Hombre/mujer 2/1	60% 50 años 1.5/1	10-20% 70 años 1/2-4
Evolución	Recaídas cutáneas frecuentes	Recaídas cutáneas 30% (no indica progresión)	Recaídas cutáneas 65%
Diseminación extracutánea	<10%	5-10%, (MO, bazo, ganglios, TGI, pulmón); más frecuente si se localiza en las piernas (45% vs 8-9%). Localización en cuero cabelludo puede progresar a SNC.	50% especialmente a ganglios
Pronóstico	Excelente Sobrevida a 5 y 10 años: >95% y 90%	Excelente Sobrevida a 5 y 10 años: 95%y 89%	Pobre Sobrevida a 5 años: 50%

Diagnóstico

Biopsia escisional. Aunque algunas series refieren asociación del LBZMCP con infección por B. Burgdorferi, no hay recomendación para el uso de antibióticos (solo en zonas endémicas)

Estadificación

Siempre descartar compromiso sistémico.

Luego de la estadificación, aproximadamente el 20% de los linfomas considerados a priori primarios resultan en realidad sistémicos, siendo el compromiso de la médula ósea la única evidencia de enfermedad extracutánea (11% de linfoma centro folicular y 2% en linfoma marginal). Se deben realizar los estudios habituales de estadificación.

Tabla 3: Clasificación TNM

Clasificación TNM ISCL/EORTC: extensión de enfermedad		
T	T1	Compromiso solitario T1a: Lesión solitaria < 5 cm T1b: Lesión solitaria > 5 cm
	T2	Compromiso regional de la piel: múltiples lesiones en 1 o 2 regiones contiguas T2a: toda la lesión está en un área circular <15 cm de diámetro T2b: toda la lesión está en un área circular entre 15-30 cm de diámetro T2c: toda la lesión está en un área circular >30 cm de diámetro
	T3	Compromiso cutáneo generalizado T3a: lesiones múltiples que comprometen 2 regiones no contiguas
N	N0	No hay compromiso clínico o patológico de ganglios
	N1	Compromiso de 1 región ganglionar periférica que drena la piel comprometida
	N2	Compromiso de 2 o más regiones ganglionares periféricas o compromiso de cualquier región ganglionar que no drena piel comprometida
	N3	Compromiso de ganglios centrales
M	M0	Sin evidencia de compromiso extracutáneo ni ganglionar
	M1	Compromiso extracutáneo presente (no ganglionar)

Pronóstico:

- Subtipo histológico: factor pronóstico más importante. Linfoma tipo de la pierna: menor respuesta al tratamiento, mayor frecuencia de diseminación extracutánea, recaídas frecuentes y precoces; pobre sobrevida.
- Extensión compromiso cutáneo: impacto pronóstico en la duración de la remisión y en sobrevida, principalmente en los subtipos LPCZM y LPCF. En el LPCBCG-tipo de la pierna el riesgo de recaída es alto aún en las formas localizadas.
- CLIPÍ (índice pronóstico para linfoma cutáneo indolente): propuesto por IELSG. Considera 3 variables: LDH, morfología de la lesión (nódulos vs otros) y >2 lesiones. Puntaje 0, 1 y ≥ 2 : SLE (5 años): 91, 64 y 48% respectivamente.

Tabla 4. Tratamiento: recomendaciones

	EXTENSIÓN	PRIMERA LÍNEA	OTROS
LBZMCP	Lesión solitaria	Radioterapia local Cirugía	Antibióticos: considerar solamente en áreas endémicas.
	Multifocal	Observación Radioterapia local Rituximab IV Clorambucilo	El dermatólogo podrá considerar en algún caso el uso intralesional de rituximab, interferón alfa o corticoides tópicos
LCFCP	Localizado	Radioterapia local Cirugía	El dermatólogo podrá considerar en algún caso el uso intralesional de rituximab, interferón alfa o corticoides tópicos
	Multifocal	Observación Radioterapia local Rituximab IV	R-CVP R-CHOP
LBDCG,TP	Solitario/ Localizado	R-CHOP± radioterapia	En pacientes no candidatos a inmunoterapia podría considerarse radioterapia local y/o rituximab IV
	Multifocal	R-CHOP	

Consideraciones terapéuticas

LCFCP y LBZMCP: considerar características de la lesión, tamaño y localización.

• Lesión solitaria o limitada a un sitio

- ✓ Radioterapia: 30 Gy (margen de 1 a 1,5 cm de piel sana). RC 100%. Recaída: 5%
- ✓ Efectos adversos: alopecia, radiodermatitis, hiperpigmentación, atrofia, cáncer de piel
- ✓ Cirugía escisional (margen de 5 mm de piel sana). Recaída local 25%
- ✓ Terapéutica tópica: crema clobetazol 0,05%

• Lesiones múltiples generalizadas

- ✓ Rituximab 375 mg/m² semanal por 4 a 6 cursos. 100% de respuesta global
- ✓ Lesiones voluminosas generalizadas: R + clorambucilo, R-CVP

LBDCG, TP

R-CHOP ± radioterapia locoregional.

Recaída local 65%; progresión diseminada 35%

La mayoría de las recomendaciones son de nivel IV, grado B dado lo infrecuente de esta patología

Bibliografía

- Swerdlow A, Campo E, Harris NL et al. World Health Organization Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon: IARC Press, 2008.
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-3785.
- Swerdlow S, Quintanilla-Martinez L, Willemze R et al. Cutaneous B-Cell Lymphoproliferative Disorders Report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology Workshop.
- Senff N, Noordijk K, Bagot M et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*. 2008;112:1600-1609.
- Haverkos, Tyler, Gru, Winardi et al. Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma: Management and Patterns of Recurrence at the Multimodality Cutaneous Lymphoma Clinic of The Ohio State University. *The Oncologist*. 2015;20:1161-1166.
- Zinzani P, Quaglino P, Pimpinelli N et al. Prognostic Factors in Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma: The Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. *Journal Of Clinical Oncology*. 2006;24:1376-1382.
- Suarez, Querefeld, Horowitz, Moskowitz et al. Primary cutaneous B-cell lymphomas Part II Therapy and future directions. *J AM ACAD Dermatology*. 2013;69:343 e 11.
- Jarosinska, Spychalowicz. Primary Cutaneous diffuse B-cell lymphoma, leg type clinical Features and outcome in 48 patients Polish Lymphoma Research group Study. *Hematology Oncol*. 2015;33:244-321 Abstract 413.
- Willemze E, Hodak PL, Zinzani et al, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group *Clinical practice guidelines Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013; 24 (Supplement 6): vi149–vi154.
- Rein, Willemze. Primary cutaneous B-cell lymphomas. *EHA Hematology Education*. 2016 36-37.
- Hamilton S, Wai ES, Tan K et al. Treatment and Outcomes in Patients With Primary Cutaneous B-cell Lymphoma: The BC Cancer Agency Experience. *International Journal of Radiation Oncology*. 2013;87:719-725.
- Goyal A, Carter JB, Pashtan I et al. Very low-dose versus standard dose radiation therapy for indolent primary cutaneous B-cell lymphomas: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):408–10.
- Goyal A, Le Blanc RE, Carter JB. Cutaneous B-Cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am*. 33 (2019) 149–161.
- NCCN Guidelines versión 2.2018. Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma.

Linfoma de Hodgkin clásico



Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia linfoproliferativa B clonal, potencialmente curable. Su distribución etaria muestra dos picos de incidencia, uno mayoritario en el adolescente y adulto joven (entre los 15 y 30 años) y un segundo pico en adultos mayores de 55 años.

Debido a los avances en el tratamiento, las tasas de supervivencia han mejorado en las últimas décadas.

Diagnóstico histopatológico

Es importante efectuar biopsia por escisión de un ganglio, a fin de obtener material suficiente para el diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico.

Se deberá evitar el diagnóstico mediante punción ganglionar con aguja fina, ya que resulta en material insuficiente. Estas últimas sólo quedarán reservadas para casos puntuales en los cuales sea imposible la metodología diagnóstica correcta.

Según la clasificación de la OMS, el LH se divide en 2 subtipos histopatológicos (**Tabla 1**), con la indicación de sus frecuencias relativas.

Tabla 1. Subtipos histológicos del linfoma Hodgkin según la clasificación de la OMS

Subtipo histológico		Frecuencia (%)
Clásico		9-5
Variantes	Esclerosis nodular	40-75
	Celularidad mixta	20-40
	Depleción linfocitaria	5-15
	Rico en linfocitos	5-15
Predominio linfocítico nodular		5

Morfología (hematoxilina eosina)

En el LH clásico el diagnóstico histológico se basa en el hallazgo de las células de Reed-Sternberg (RS) en la biopsia ganglionar. Las mismas no son patognomónicas de la enfermedad, pudiendo también ser observadas en linfomas T y en la mononucleosis infecciosa. Además de las células de RS, que habitualmente constituyen una población minoritaria, pueden hallarse en la biopsia linfocitos reactivos, histiocitos, células plasmáticas, leucocitos neutrófilos y eosinófilos. Según la composición del infiltrado celular (basándose fundamentalmente en la relación entre las células de RS y los linfocitos) se reconocen las cuatro variantes histológicas del Hodgkin clásico (Tabla 1). La célula neoplásica del LH predominio linfocítico nodular es la célula L&H o células en “*pop corn*”.

Inmunohistoquímica

Células de RS: presentan inmunofenotipo variable. En general son CD15+, CD30+ y PAX-5+ (débil), CD20-, CD3 y CD45-.

Células del linfoma de Hodgkin a predominio linfocítico nodular (LHPLN) CD20+, CD1 +, CD45+, CD79a+, BCL6+, PAX-5+; CD3-, CD15-, CD30-.

Pruebas diagnósticas y de estadificación

1. Historia clínica con antecedentes

- Evaluación de síntomas B (fiebre > 38.3°C, sudoración, pérdida de peso mayor al 10% en últimos 6 meses) y de síntomas inespecíficos: prurito, fatiga y dolor con la ingesta de alcohol.
- Examen físico con examen completo de adenomegalias (documentar tamaño y sitio).
- Exploración del anillo de Waldeyer.
- Evaluación de organomegalias (hígado y bazo).

2. Laboratorio

- Hemograma completo con velocidad de eritrosedimentación.
- Química: hepatograma, LDH, urea, creatinina, hepatograma, proteinograma.

- Serologías: HIV, hepatitis A, B, C, EBV, VDRL, Chagas (Evaluar panel según el contexto)..
- Se recomienda un PET/TC basal ya que mejora la estadificación, resultando en un cambio del estadio en un 15 a 20% de los casos (que determina un cambio de tratamiento en un 10% de los casos). En caso de no poder hacerlo la estadificación se deberá hacer con TAC de cuello, de tórax, abdomen y pelvis, con y sin contraste oral y endovenoso.
- Las recomendaciones de la clasificación de Lugano sugieren no realizar biopsia de MO a los pacientes que hubiesen sido estadificados con PET/TC y no tienen lesiones hipermetabólicas focales en médula.
- Examen funcional respiratorio en pacientes con neumopatía previa o en mayores de 65 años.
- Ecocardiograma bidimensional con evaluación de la fracción de eyección ventricular.
- Test de embarazo en mujeres fértiles.
- Vacunación anti neumococo y antigripal en los meses pre-invernales.
- Se puede considerar las opciones de preservación de la fertilidad con cada paciente o acorde al esquema de tratamiento. El ABVD no suele dar esterilidad permanente.
- Recomendar el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Estadificación

Se utiliza la clasificación de Ann Arbor, con la modificación de Cotswolds (**Tabla 2**)

Tabla 2. Clasificación en estadios de Cotswolds

Estadio	Descripción
I	Afectación de una única región ganglionar o estructura linfoide (bazo, timo, Waldeyer), con o sin extensión a sitio extra nodal (E) adyacente.
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma, con o sin extensión al área adyacente extra nodal (E). <i>El mediastino es un solo sitio, los hilios se consideran un sitio de cada lado. El número de sitios se indica con un sufijo. (ejemplo: II 3)</i>
III	Afectación de regiones linfáticas o estructuras linfáticas a ambos lados del diafragma.
IV	Afectación de sitios extra nodales más allá de los indicados como E. Afectación visceral

Cada subtipo se divide en:

- A: sin síntomas B
- B: fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los seis meses previos.

La designación con X ya no es necesaria y debe en cambio establecerse el diámetro de la masa tumoral de mayor tamaño.

E: afectación de un único sitio extra nodal contiguo o próximo a la localización nodal conocida.

Factores pronósticos

Factores de riesgo desfavorable para enfermedad localizada.

(Estadios I y II)

Diversos factores de riesgo al diagnóstico pueden influir de manera desfavorable en el pronóstico de estos pacientes. Por esta razón, en la mayoría de protocolos clínicos, los estadios tempranos están estratificados en dos categorías: estadio localizado de riesgo favorable y estadio localizado de riesgo desfavorable. Son múltiples las sub-clasificaciones de riesgo según los factores pronósticos, destacamos la utilizada por el NCCN.

NCCN	Riesgo DESFAVORABLE (alguno de los siguientes): <ul style="list-style-type: none"> • Masa mediastinal > 1/3 del diámetro torácico. • Eritrosedimentación > 50 mm. • Síntomas B. • Tres o más áreas nodales.
------	---

Factores de riesgo desfavorable para estadios avanzados (Índice de Hasenclever)

(Estadios III y IV)

El IPS (*International Prognostic Score*) incorpora 7 parámetros que han demostrado ser variables independientes de mal pronóstico, adjudicándole un punto a cada uno.

Ellos son:

- Albúmina de 4 gr/dL
- Hemoglobina < 10,5 g/dL
- Sexo masculino
- Edad igual o mayor de 45 años
- Estadio IV
- Leucocitosis igual o mayor de 15.000/mm³
- Linfocitopenia (menor de 8% de los glóbulos blancos en el recuento diferencial, o menor de 600/mm³ en cifras absolutas)

La sobrevida libre de progresión a los 5 años de acuerdo al número de factores de riesgo se detalla en la tabla 4.

Puntaje	SLP a 5 años
0	84%
1	77%
2	67%
3	60%
4	51%
5	42%

En los últimos años el aporte del PET-TC en la evaluación de la respuesta ha permitido identificar un grupo de pacientes de excelente pronóstico en los que es factible la omisión de la radioterapia (RT). No obstante, se debe tener en cuenta que la interpretación correcta de un PET-TC interino o de evaluación al fin del tratamiento, en pacientes con linfoma de Hodgkin, se basa en una escala visual de 5 puntos denominada escala de Deauville que se detalla en la siguiente tabla:

Puntaje	Descripción
1	Sin lesiones hipermetabólicas.
2	Lesiones hipermetabólicas con SUV menor al del pool mediastinal.
3	Lesiones hipermetabólicas con SUV mayor al del pool mediastinal y menor al hepático.
4	Lesiones hipermetabólicas con SUV mayor al hepático.
5	Lesiones hipermetabólicas nuevas o con considerable captación mayor al SUV (2-3 veces mayor al hepático)
X	Lesiones hipermetabólicas nuevas sin relación al linfoma de base.

Se considera:

Respuesta metabólica completa (RMC)	Puntaje 1, 2 y 3 en sitios nodales o extra nodales con o sin masa residual por PET
Respuesta metabólica parcial (RMP)	Persistencia de lesiones metabólicas, pero con menor metabolismo en comparación al basal.
Sin respuesta metabólica (SRM)	Puntaje 4 y 5 sin cambios con respecto al PET basal, ya sea en el PET interino o PET al fin del tratamiento.
Enfermedad metabólica progresiva (EMP)	Puntaje 4 y 5 con aumento de la captación con respecto al PET basal. Esto se considera tanto para el PET interino como PET de fin del tratamiento.

Tratamiento de primera línea

Estadíos localizados

El protocolo de quimioterapia de elección es el ABVD. Se puede optar por tratamiento combinado de quimio y RT o sólo quimio en pacientes que logran PET interino negativo.

1. Sin respuesta adaptada al PET.

Tratamiento combinado de quimio y RT:

- Estadio I-II A, no voluminoso sin factores de riesgo desfavorables (< 2 sitios comprometidos, eritrosedimentación < 50, sin lesiones extranodales)
- Recomendación. ABVD x 2 + 20 Gy RT en campo comprometido. (Protocolo HD10 del GHSG).

2. Con respuesta adaptada al PET.

Dos estudios randomizados evaluaron la posibilidad de adaptar el tratamiento a la respuesta temprana evaluada con PET (PET interino, ambos diseñados para evaluar la no inferioridad).

Ninguno de los dos demostró la no inferioridad siendo mejor la SLP en pacientes que recibieron RT. Sin embargo, pacientes con PET negativo luego de 3 ciclos de ABVD tienen un pronóstico excelente.

Estadíos localizados sin factores de riesgo desfavorables

Estudio RAPID ABVD x 3:

- * Si PET negativo (Deauville 1-2): suspender el tratamiento*
- * Si PET positivo (Deauville 3-5): RTCC 30 Gy.

Estudio HD 10: ABVD x 2

- * Si PET negativo (Deauville 1-2): ABVD x 2 con o sin RT*
- * Si PET positivo (Deauville 3-5): ABVD x 2 o rotar a BEACOPP esc x 2 + RTCC 30 Gy

Estudio GATLA (LH -05): ABVD x 3

Si PET SD 1-2: Suspender tratamiento* Si PET SD 3-5: ABVD x 3 y RTCC 30 Gy

Estadíos localizados con factores de riesgo desfavorables. Estudio HD 10: ABVD x 2

- Si PET negativo (Deauville 1-2): ABVD x 2 con o sin RT*
- Si PET positivo (Deauville 3-5): ABVD x 4 o rotar a BEACOPP esc x 2 + RTCC 30 Gy

Estudio GATLA (LH -05): ABVD x 3

Si PET SD 1-2: suspender tratamiento*

Si PET SD 3-5: ABVD x 3 y RTCC 30 Gy

*La omisión de la RT en pacientes PET negativos es aún objeto de discusión, dado que podría aumentar el número de recaídas en un 4-6%, sin diferencias en la supervivencia global. Se podría tolerar este riesgo en virtud de disminuir el número de pacientes irradiados, lo que podría traducirse en menores complicaciones a largo plazo.

En casos de enfermedad en progresión se debe considerar cambio a quimioterapia de rescate.

Re-biopsia en casos de comportamiento atípico de la respuesta o aparición de nuevas lesiones hipermetabólicas.

Estadios avanzados (III-IV)

Los protocolos utilizados son: ABVD, BEACOPP (estándar y escalado) con aprobación reciente de brentuximab vedotin (BV) y AVD para este subgrupos de pacientes.

El protocolo de mayor aplicación es el ABVD x 6 debido a su menor toxicidad aguda y tardía. Se recomienda un tratamiento adaptado al resultado del PET interino.

Recomendaciones si sólo es posible un PET al fin del tratamiento**Recomendaciones GHSG en LH estadio avanzados (Protocolo HD15)**

BEACOPP/BEACOPP esc x 6 y evaluación con PET/TC. Si PET negativo (SD1-3): fin del tratamiento, con SLP 3 años > 90%

Si PET positivo (SD 4-5): RTCC 30 Gy con SLP a 3 años 88%

Recomendaciones BCCA en LH estadios avanzados:

ABVD x 6 y evaluación con PET/TC

- Si PET negativo: fin del tratamiento con SLP 5 años 89%
- Si PET positivo: RT en campo comprometido con SLP a 5 años 53%

Recomendaciones con uso de PET interino:**1. Iniciando tratamiento con ABVD**Protocolo RATHL.

Iniciar tratamiento con ABVD y re evaluación post 2do ciclo.

- Si PET negativo (índice de Deauville 1, 2 y 3): 4 ciclos con AVD (omitir la bleomicina) con SLP 85% sin diferencias con respecto a continuar con ABVD.
- Si PET positivo: escalar a BEACOPP/ BEACOPP esc. con SLP 66% y 71% respectivamente.

Estudio GATLA (LH -05): ABVD x 3

- Si PET SD 1-2: suspender tratamiento* (SLP 90% a 3 años)
- Si PET SD 3-5: ABVD x 3 y RTCC 30 Gy (SLP 57% a 3 años)

2. Iniciando tratamiento de BEACOPP.

2 ciclos de BEACOPP:

Si PETi negativo (índice de Deauville 1 y 2):

OPCIÓN 1. Protocolo GHSG HD18: BEACOPP x 2 (SLP 3 a: 95%)

OPCIÓN 2. Protocolo AHL 2011: ABVD x 4 (SLP 4 a: 87%)

SI PET positivo (índice de Deauville 3-5): 4-6 ciclos de BEACOPP/BEACOPP esc

3. Incorporando Brentuximab en 1ª línea.

Brentuximab vedotin + AVD en pacientes en estadios III-IV.

Se debe considerar profilaxis primaria cuando se elige este tratamiento.

Los beneficios en SLP fueron mayores en pacientes menores de 60 años y en estadio IV.

Radioterapia (RT)

La reducción de los campos de radiación y la introducción de nuevas técnicas de irradiación (3D, intensidad modulada), han permitido reducir la toxicidad de la misma.

La irradiación de los campos comprometidos (IFRT) abarca sólo las regiones clínicamente afectadas y es la más utilizada. La radioterapia con 20 Gy en campos comprometidos (IFRT) está recomendada en pacientes con respuesta parcial luego de la quimioterapia (presencia de lesiones PET positivas).

La irradiación de los ganglios afectados (INRT) incluye los volúmenes ganglionares más un margen de <5 cm de tejido sano; aún es considerada experimental.

Evaluación de la respuesta y seguimiento

En caso de tener acceso al PET/TC, se recomienda esperar 3 a 4 semanas luego de la última quimioterapia y hasta 3 meses post RT.

En el seguimiento de estos pacientes se recomienda la visita clínica con examen físico exhaustivo y laboratorio completo cada 4 meses en los primeros 2 años, cada 6 meses hasta el quinto año y luego una vez por año para control de la toxicidad tardía.

El seguimiento con imágenes debe adaptarse al criterio clínico y sospecha de recaída, no se recomienda el seguimiento tomográfico de rutina, intentando disminuir la exposición innecesaria a rayos.

En pacientes con antecedentes de RT en cuello es necesario el control anual con dosaje TSH, y en los casos de haber recibido RT mediastinal se recomienda el estudio mamográfico anual y el control de la función cardíaca.

Toxicidad tardía

Debido a la alta tasa de curabilidad de la patología y la larga sobrevida de los pacientes, deben considerarse los efectos tóxicos tardíos de la terapéutica los cuales deben monitorearse en forma periódica en el seguimiento de los pacientes.

Ellos son:

- Hematológicos: mielodisplasia y leucemia aguda.
- Pulmonares: aumento del riesgo de cáncer de pulmón y de lesiones fibróticas, especialmente en tabaquistas.
- Cardíacos: insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria.
- Infecciosos: inmunodeficiencia post quimioterapia.
- Neoplásicos: aumento del riesgo de neoplasias secundarias, en especial cáncer de mama en mujeres jóvenes tratadas con irradiación de mediastino, aumento del riesgo de cáncer de pulmón en tabaquistas, aumento del riesgo de sarcoma en áreas irradiadas y cáncer de tiroides.
- Neurológicos: neuropatías, atrofia muscular.
- Alteraciones de la fertilidad: relacionadas en especial al uso de alquilantes.
- Psiquiátricos: ansiedad y depresión.

Tratamiento del LH clásico recaído/refractario (LH R/R)

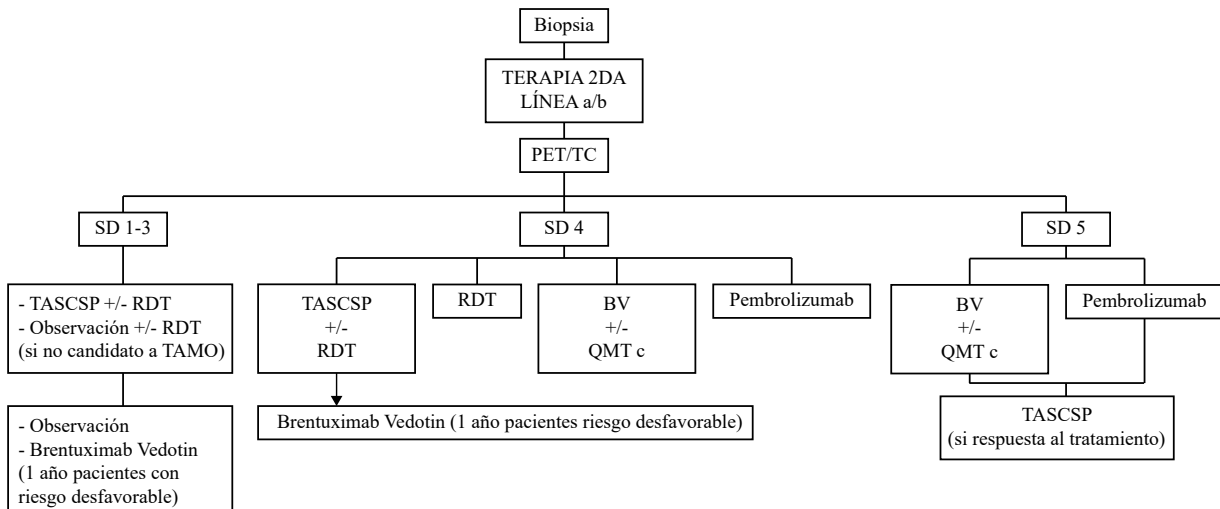
A pesar que el LH es altamente curable con una primera línea de tratamiento, aproximadamente un 5 a 10% de los pacientes son refractarios al tratamiento inicial y el 10 al 30% recaen luego de lograr una primera remisión completa (RC).

Para los pacientes con LH R/R, el tratamiento estándar consiste en quimioterapia de rescate seguido de trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TACPSP). Esta modalidad puede rescatar y curar hasta un 50% de los pacientes.

Se aconseja efectuar biopsia para documentar la condición de refractariedad, especialmente si la misma presenta un patrón inusual, y en caso de recaídas

La enfermedad primaria refractaria, la recaída dentro de los 12 meses del fin del tratamiento inicial, el estadio avanzado y un mal estado funcional, confieren un pronóstico particularmente malo. Hay nuevas estrategias terapéuticas que incorporan factores de riesgo en la decisión del manejo de los pacientes R/R. El objetivo de la terapia de segunda línea es lograr un PET negativo pre TASCSP, ya que se asocia con una mejor sobrevida libre de progresión y sobrevida global 62 y 66% (Moskowitz) contra aquellos pacientes que no lo lograron 23% y 17% ($P < .001$).

Algoritmo de tratamiento en LH r/r



* Riesgo desfavorable

- Enfermedad refractaria primaria
- Enfermedad extranodal en la recaída
- Recaída <12 meses

* Riesgo desfavorable

- Recaída <12 meses
- Enfermedad extranodal
- PET positivo pre TACPS
- Síntomas B
- > a 1 régimen de salvataje

Las guías NCCN 2018 proponen consolidación sólo en los pacientes con 2 o >FR.

a. Ver cuadro terapia de 2da. línea

b. RDT en casos seleccionados

c. Ver cuadro esquemas quimioterápicos subsecuentes, pueden ser utilizados los esquemas de terapia de 2da. línea que no han sido utilizados.

a. Terapia de segunda línea (orden alfabético)

- DHAP (dexametasona, cisplatino, altas dosis de citarabina)
- ESHAP (etopósido, metilprednisolona, altas dosis de citarabina, cisplatino)
- Gemcitabina/bendamustina/vinorelbine
- GVD (gemcitabina, vinorelbine, doxorubicina liposomal)
- ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido)
- IGEV (ifosfamida, gemcitabina, vinorelbine)

c. Terapias subsecuentes (en orden alfabético)

- Bendamustina
- Brentuximab vedotin (luego de TASCSP o 2 líneas en pacientes no elegibles a trasplante)
- C MOPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona)
- Everolimus
- GCD (gemcitabina, carboplatino, dexametasona)
- Lenalidomida
- MINE (etopósido, ifosfamida, mitoxantrona, mesna)
- Mini BEAM (carmustina, citarabina, etopósido, melfalán)
- Nivolumab (recaída luego de TASCSP)
- Pembrolizumab: RR a TACPS o no candidatos a trasplante, con o sin BV previo.

Antes del 2011, el tratamiento para los pacientes con LH RR se limitaba a quimioterapia de salvataje y trasplante. Con la aprobación de brentuximab vedotin, un conjugado anticuerpo-droga, y la posterior aprobación de los inhibidores de puntos de chequeo, nivolumab y pembrolizumab, nuevas alternativas han llegado. Cuándo es el mejor momento para ser introducidas en el tratamiento todavía no está claro. Y si deben ser utilizadas como monoterapia o si podrían ser utilizadas combinadas con quimioterapia en líneas más tempranas de tratamiento.

Brentuximab vedotin

Consolidación con BV x 16 dosis luego del TASCSP ha mostrado mejorías en SLP en pacientes con factores adversos:

- Progresión temprana (<12 meses)
- Refractarios primarios
- Enfermedad extranodal al momento de recaída.

Evaluado en el trabajo AETHERA en pacientes de alto riesgo de progresión luego de TASCSP. Randomización: consolidación post trasplante con la droga vs placebo. Luego de un seguimiento de 30 meses se observó una mejoría en la tasa de SLP (42 meses vs 24 meses en grupo placebo). Actualización del 2018: subgrupo que lograría el mayor beneficio en la consolidación post trasplante: pacientes con 2 o más factores de riesgo: remisión < 12 meses, compromiso extranodal, PET positivo pre trasplante, síntomas B o la utilización de más de una línea de quimioterapia de rescate.

En el trabajo pivotal fase II: 75% de respuestas globales y remisiones completas de 34%. La sobrevida global a 5 años del 41%, sólo un 9% de los pacientes no recibió tratamientos posteriores.

Anti PD-1: nivolumab y pembrolizumab

Son IgG4 humanizados que bloquean la interacción PD1-PD-L1 restaurando la actividad inmunológica y han demostrado actividad en el LH RR.

Indicada para recaída post trasplante autólogo o pacientes refractarios a BV no candidatos a TASCSP. No hay ninguna recomendación que ayude a elegir un anti PD1 sobre el otro.

El nivolumab sólo está autorizado en pacientes que han recaído al trasplante.

El pembrolizumab puede utilizarse en aquellos pacientes que no han sido trasplantados.

En el estudio fase I 23 pacientes con LH RR post-trasplante y tratados con brentuximab vedotin recibieron nivolumab: 87% de respuestas globales y SLP del 86% a las 24 semanas. En el estudio fase I de pembrolizumab (pacientes tratados previamente con brentuximab): 65% de respuestas globales (16% remisión completa). Fue también utilizado en otro estudio fase I en el que se incluyeron 3 grupos de pacientes, (1) pacientes trasplantados y que recibieron brentuximab, (2) pacientes que recibieron brentuximab pero que no fueron trasplantados y (3) pacientes trasplantados que no recibieron brentuximab con tasas de respuestas globales de 73%, 62% y 70% respectivamente.

Recientemente ha recibido aprobación por parte de FDA, EMEA y ANMAT el pembrolizumab a partir del estudio randomizado fase III PEMBRO vs BV (KEYNOTE 204) en pacientes RR no candidatos a trasplante o recaídos a trasplante hayan o no hayan recibido BV, mostrando en todos los grupos beneficios en el tratamiento con pembrolizumab, con SLP a favor de pembrolizumab vs BV mostrando a 12 meses 53,9% vs 35,6, respuestas globales 65, 6% vs 54, 2%, respuestas completas 24,5% vs 24,2%, duración de las respuestas 20,7 meses vs 13,8. (Kuruville J et al. JCO, 2020).

Linfoma Hodgkin a predominio linfocítico nodular (LHPLN)

Tiene características que lo diferencian del Hodgkin clásico:

- mayoritariamente en el sexo masculino
- menor compromiso mediastinal
- curso indolente
- presentaciones asintomáticas con enfermedad localizada en la mayoría de los casos.

Comprende el 5% del total de casos de LH y su presentación clínica habitual es en estadios localizados con factores pronósticos favorables. Se asocia a remisiones prolongadas.

La estadificación, el uso del PET y la evaluación de los factores de riesgo es similar que en el LH clásico.

Factores de riesgo (GHSG):

- Masa mediastinal voluminosa (mayor o igual a 1/3 del diámetro máximo torácico)
- Enfermedad extranodal
- VES (mayor de 30 si hay síntomas B o mayor de 50 sin síntomas B)
- 3 o más áreas linfodiales comprometidas.

Tratamiento del LH a predominio linfocítico nodular estadios IA favorables: (No voluminoso, grupo de bajo riesgo)

- RDT campo comprometido 30-36 Gy
- Estadio "0" (por biopsia escisional total de la lesión única) observación si contraindicada radioterapia a zona comprometida.
- 2 ciclos de (rituximab) ABVD +/-RDT 20 Gy

Estadios IIA favorable (grupo de bajo riesgo)

- RDT campo comprometido (RTCC). Contiguo.
- Quimioterapia reducida: ABVD x 2 +/- (rituximab)+ RDT campo comprometido 20 Gy*.

*Beneficio en tiempo hasta la progresión (98 vs 76%), periodo libre de síntomas (91 vs 65%) y supervivencia global (93 vs 78%)

Estadios IA y IIA con factores de riesgo y IB/IIB sin masa voluminosa ni extranodal (grupo riesgo intermedio)

- Rituximab + ABVD x 2-4 + RTCC 30 Gy
- Rituximab + CHOP x 4 + RTCC

Estadios II B voluminoso o masa extranodal, III y IV (grupo alto riesgo)

- Rituximab + ABVD x 6+ RTCC 30 Gy
- Rituximab + CHOP x 6 + RTCC
- R en monoterapia

Debido a la positividad de CD20, se ha propuesto el uso de rituximab en el tratamiento de estadios localizados y avanzados demostrando efectividad.

Tratamiento del LH a predominio linfocítico nodular en recaída

Si bien la SG a 10 años es del 80-90% en enfermedad localizada, se pueden presentar recaídas tardías (15-30%) especialmente en enfermedad en estadios avanzados y transformación a linfomas de alto grado (12% a 10 años) principalmente en enfermedad voluminosa abdominal al diagnóstico.

Todos los pacientes deben ser biopsiados para descartar transformación a un linfoma agresivo: LNH B de células grandes o LNH B rico en células T. La tasa de transformación es del 7% a los 10 años y del 30% a los 20 años y está asociada a mal pronóstico.

El tratamiento es el indicado para estas patologías.

La utilización de rituximab demostró respuestas favorables, con buena tolerancia y escasa toxicidad en aquellos pacientes que no son candidatos a terapias agresivas.

Precauciones

Adriamicina: vesicante potente, puede producir enrojecimiento facial.

Bleomicina: flebitis, produce lesión tisular si se extravasa. No diluir en dextrosa al 5%.

Vinblastina: vesicante, produce necrosis tisular si se extravasa.

Dacarbazina: muy irritante, produce flebitis y dolor al infundirla, se debe regular el tiempo de infusión según tolerancia.

Vía periférica: controlar el retorno venoso continuamente. Disponer de equipo de extravasación. En los casos en los que sea factible, considerar la colocación de catéter implantable.

Bibliografía

- Engert A, Plütschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2010; 363:32-44.
- Eich et al. 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 *JCO.* 2010.
- Borchmann P, Kreissl S, Diehl V, Engert A. Treatment of Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Let us Face the Facts. *JCO.* vol31, N 24, Aug 2013; 3045-46.
- Gallamini A, Hutchings, Rigacci I et al. Early Interim 2-FDG PET is Prognostically Superior to IPS in Advanced Stage Hodgkin's Lymphoma: a Report from a Joint Italian Danish Study. *JCO.* vol 25, N24, Aug 2007.
- Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 noninferiority trial. *Lancet.* 2012; 379: 1791-179.
- Savage, Kerry J. et al. Advanced stage classical Hodgkin lymphoma patients with a negative PET-scan following treatment with ABVD have excellent outcomes without the need for consolidative radiotherapy regardless of disease bulk at presentation. *Blood.* 2015: 579-579.
- Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF et al. NCCN Guidelines Insights: Hodgkin Lymphoma, Version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Mar;16(3):245-254.
- Montanari F, Diefenbach C et al. Relapsed Hodgkin lymphoma: management strategies. *Current Hematologic Malignancy Reports.* 2014, vol. 9, no 3, p. 284-293.
- Rancea M, von Tresckow B, Monsef I. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: A systematic review with meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.critevonc.2014.04.003>.
- Moskowitz, Craig H. et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood.* 119.7 (2012): 1665-1670.
- 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; 30:2183-9.
- Sureda A, Canals C, Arranz R et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study-a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Hematologica.* 2012; 97(2):310-7.
- Savage KJ, Skinnider B, Al Mansour M, Sehn LH, Gascoyne RD, Connors JM. Treating limited stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similar to classical Hodgkin lymphoma with ABVD. *Blood.* Oct 27 2011;118(17):4585-90.
- Borchmann P, Goergen H, Kobe et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet.* 2018 Dec 23;390(10114):2790-2802.
- Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab

- vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018 Dec 20;132(25):2639-2642.
- Garcia-Sanz, Ramon et al. Evaluation of the regimen brentuximab vedotin plus ESHAP (BRESHAP) in refractory or relapsed Hodgkin lymphoma patients: preliminary results of a phase I-II trial from the Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GELTAMO). (2015): 582-582
 - LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018 Jul 5;132(1):40-48.
 - Chen R, Zinzani PL, Fanale et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 1;35(19):2125-2132.
 - Pavlovsky A, Fernández I, Kurgansky et al. PET-adapted therapy after three cycles of ABVD for all stages of Hodgkin lymphoma: results of the GATLA LH-05 trial. *BJH*. 2019 Jan 1-8.
 - Borchmann, Peter et al. "PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group." *The Lancet*. 390.10114 (2017): 2790-2802
 - Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A & Lech-Maranda E. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(4), 331-344.
 - Eichenauer DA. Long-term course of patients with stage IA Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma: A report from the German Hodgkin Study Group. *JCO*. 2015.
 - Fanale MA et al. Encouraging activity for R-CHOP in Advanced Stage Nodular Lymphocyte Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2017. 130:472-477.

Linfoma de Hodgkin en pediatría

El tratamiento del Linfoma de Hodgkin (LH) en pediatría ha evolucionado enormemente durante el último par de décadas, elevando las tasas de supervivencia a 5 años a casi el 100%. A fin de reducir los efectos secundarios a largo plazo, como segundos tumores malignos principalmente, la mayoría de los consorcios pediátricos más importantes de LH han estudiado la respuesta al tratamiento con el fin de adaptar la terapia a ella y así se desarrollaron diversas estrategias de reducción de radioterapia que pudieron llevarse a cabo sin afectar la expectativa de curación.

En el caso del LH donde esperamos que la mayoría de nuestros pacientes se cure, el desafío continúa siendo disminuir el costo de curación. Para ello es necesario el abordaje de los pacientes en unidades pediátricas multidisciplinarias, incorporándolos en protocolos cooperativos nacionales o internacionales con un seguimiento a muy largo plazo.

Epidemiología:

Los linfomas constituyen el 12,7% de la totalidad de las neoplasias infantiles en la Argentina. El LH representa el 48% de todos los linfomas con una incidencia de 7,6 casos anuales por millón de niños menores 15 años en el período comprendido entre 2000 y 2009 según datos del ROHA. Se esperan así alrededor de 70 casos nuevos por año entre los menores de 15 años. Su incidencia aumenta con la edad y es más frecuente en varones con una relación 2:1 respecto a las niñas. En nuestro país la probabilidad de sobrevivida a 36 meses del diagnóstico es del 90,7%.

El estudio de casos familiares sugiere una susceptibilidad genética hereditaria, con un riesgo elevado entre padre e hijo y entre hermanos gemelos monocigóticos. La asociación con el virus de Epstein Barr (VEB) puede encontrarse en hasta el 50% de los casos siendo más frecuente en el LH clásico (LHc) subtipos celularidad mixta (CM) (60-70%) y esclerosis nodular (EN) (40%), y en el LH asociado a VIH. Los pacientes con inmunodeficiencias congénitas y adquiridas tienen un riesgo mayor de desarrollar LH respecto a la población general. En estos casos la enfermedad tiene peor pronóstico que en los pacientes inmunocompetentes debido a una mayor frecuencia de histología desfavorable, estadio avanzado con afectación extranodal y mala respuesta al tratamiento.

El diagnóstico de LH requiere del estudio anatómico-patológico de una muestra obtenida por biopsia quirúrgica de un ganglio u órgano extranodal comprometido complementado con inmunohistoquímica. Según la

clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el LH se distinguen dos entidades: Predominio Linfocítico Nodular (LHPLN) y LHc. En este último a su vez se reconocen los subtipos EN, rico en linfocitos, CM y depleción linfocitaria. El LHc constituye la entidad más frecuente en el 95% de los casos. Según el reporte del ROHA, el 52,2% se corresponde con el subtipo EN que es el subtipo más frecuente en todas las series, 41,1% a la variedad CM, 4,9% a LHPLN y 1,7% a otros.

Estadificación:

La modificación de Costwold en 1989 sobre los criterios de estadificación de Ann Arbor abandonó el uso rutinario de procedimientos invasivos como la laparotomía en el LH gracias al acceso a nuevos y mejores estudios de diagnóstico por imágenes.

Conceptualmente se debe biopsiar un tejido sospechoso en el proceso de estadificación siempre después de realizar los estudios por imágenes y cuando su positividad modifique el tratamiento.

La biopsia de médula ósea (BMO) quedaba confinada hasta hace poco, a aquellos pacientes con estadio III y IV o estadio II con factores de riesgo desfavorable, y solamente si un hallazgo positivo modificaría el tratamiento. La razón principal de realizar una biopsia de médula es el posible impacto que puede tener sobre la estrategia terapéutica.

Las razones para no realizarla son: (1) el discomfort para el paciente, (2) para muchos pacientes implica una pérdida de tiempo y recursos y (3) puede diferir el inicio del tratamiento.

Actualmente la biopsia de médula ósea no debería realizarse de manera rutinaria en los pacientes con LH a quienes se les puede realizar una PET/ TC para estadificarlos. Quedaría así confinada a los casos en donde no se puede realizar PET/TC, los laboratorios u otras imágenes sugieren su compromiso y cuando su realización cambiará la decisión terapéutica.

Factores pronósticos:

Transversalmente todos los grupos cooperativos pediátricos coinciden en la enfermedad “bulky”, la presencia de síntomas B y el estadio avanzado como marcadores de pronóstico adverso. El estudio por imágenes que se recomienda en la actualidad para la estadificación inicial y la evaluación precoz intratamiento es el PET/ TC. En los últimos años, desde su advenimiento, investigadores de distintos grupos han demostrado que la respuesta precoz al tratamiento definida por PET/TC se impone como un factor pronóstico por sobre el resto de los factores ya conocidos.

Tratamiento en primera línea:

El paradigma actual en radioterapia (RT) incluye los siguientes conceptos:

- 1) Las inquietudes por la simetría del crecimiento en los niños pequeños con enfermedad unilateral impulsaron a menudo el tratamiento de los tejidos contralaterales. Con utilización de los tratamientos actuales con 15 a 21 Gy, el tratamiento de los sitios contralaterales no comprometidos no es necesario, excepto para los niños muy pequeños.
- 2) La terapia dirigida tiende hoy a incluir la RT restringida a la enfermedad residual posterior a la quimioterapia. Hay grupos cooperativos que han demostrado que es posible omitir la RT incluso sobre las áreas de enfermedad “bulky” inicial si se logra una rápida remisión completa en la valoración interina.

En el marco protocolos de investigación, los regímenes de quimioterapia intensiva han permitido la omisión de RT basada en la repuesta precoz al tratamiento en un grupo bien seleccionado de pacientes de la misma forma que han permitido mejorar los resultados en pacientes de alto riesgo respecto a los resultados logrados con ABVD.

En el tratamiento actual del linfoma de Hodgkin infantil se usa entonces, un paradigma adaptado al riesgo y basado en la respuesta que asigna la extensión e intensidad del tratamiento.

El grupo integrado por Stanford, Dana Farber y St Jude definió tres grupos de riesgo, estableciendo así la terapia adaptada al riesgo del paciente, fundamental a la hora de analizar resultados. Para incluir a los pacientes en el grupo de riesgo favorable las condiciones son: estadios I-IIA con masa mediastinal con relación M/T <1/3 y <4 regiones nodales involucradas, sin masa “bulky” nodal. El grupo intermedio incluye a estadios I-IIA con masa mediastinal con relación M/T \geq 1/3, masa “bulky” nodal y \geq 4 áreas nodales involucradas, estadios IIIA. Alto riesgo es reservado para pacientes con estadio IIB, IIIB, y IV.

Es esta definición de grupos de riesgo la que adoptó el grupo pediátrico argentino GATLA en su actual estrategia.

Resultados de ensayos clínicos seleccionados:

Ensayos norteamericanos: el Pediatric Oncology Group llevó a cabo dos ensayos de terapia adaptada al riesgo y la respuesta, utilizando ABVE (doxorubicina, bleomicina, vincristina y etopósido) para pacientes en estadio temprano favorable y ABVE-PC en dosis frecuentes (prednisona y ciclofosfamida) para pacientes en estado avanzado desfavorable combinado con IFRT.

Los hallazgos principales fueron:

- 1) Los pacientes de bajo riesgo que recibieron tratamiento con IFRT (25,5 Gy) luego de responder de forma completa ante dos cursos de ABVE mostraron resultados comparables con aquellos que recibieron cuatro cursos de ABVE y IFRT (25,5 Gy). Este enfoque permitió reducir la exposición a la QT en 45% de los pacientes.
- 2) La SLE a 5 años fue comparable para quienes respondieron temprano y rápido (86%) y aquellos con respuesta temprana lenta (83%) tratados con 3 y 5 ciclos de ABVE-PC, respectivamente, seguidos de 21 Gy de radiación. Permitiendo reducir la exposición a la QT en 63%. Los pacientes que recibieron dexrazoxane sufrieron más toxicidad hematológica y pulmonar.

El CCG evaluó la respuesta adaptada al tratamiento con cuatro ciclos de BEACOPP, seguidas de una consolidación basada en el sexo para pacientes en estadios IIB, IIIB con enfermedad voluminosa y IV. Se administró cuatro ciclos adicionales de COPP/ABV (sin RT) a las niñas que respondían temprano. En tanto los varones recibían dos ciclos de ABVD seguidos de RT. Quienes respondían temprano y lentamente recibieron cuatro ciclos adicionales de BEACOPP y RT. Se intentó la eliminación de la RT en las niñas para reducir el riesgo de cáncer de mama.

Los hallazgos fueron:

- 1) La respuesta rápida temprana se obtuvo en el 74% después de cuatro ciclos de BEACOPP.
- 2) La SLE a 5 años fue de 94% con una mediana de tiempo de seguimiento de 6,3 años.
- 3) Los resultados sustentan el concepto de que la intensificación temprana seguida de tratamiento menos intenso resulta en una SLE alta.

Con la misma intención, se desarrolló el esquema STANFORD V que recientemente se ha publicado que no ha demostrado ser superior al ABVD en pacientes de alto riesgo.

Ensayos multicéntricos alemanes:

Los hallazgos principales de estos ensayos son los siguientes:

- 1) La sustitución de mecloretamina por ciclofosfamida en la combinación MOPP resulta en menor riesgo de mielodisplasia o leucemia.
- 2) La omisión de procarbazona en la combinación OPPA y la sustitución de metotrexato por procarbazona en la combinación COPP (OPA/COMP) resulta en una SLE sustancialmente inferior.
- 3) La sustitución de procarbazona por etopósido en la combinación OPPA (OEPA) en los varones produce una SLE comparable a la de las niñas tratadas con OPPA y se relaciona con un riesgo más bajo de toxicidad gonadal (empleando además una dosis de 1250 mg/m² de etopósido, lejos de la dosis leucemogénica de 2000 mg/m²).
- 4) La omisión de la radiación en los pacientes que responden completamente a la quimioterapia OEPA u OPPA/COPP basadas en el riesgo y el sexo resulta en una SLE significativamente más baja en pacientes con riesgo intermedio y alto, en comparación con los pacientes irradiados (79 frente a 91%), pero en ninguna diferencia entre los pacientes asignados al grupo de riesgo favorable.
- 5) La sustitución de procarbazona por dacarbazina (OEPA-COPDAC) en los varones produce resultados comparables a los de las niñas tratadas con OPPA-COPP, cuando se usa en combinación con RT para pacientes de riesgo intermedio y alto.

A pesar de las diferencias entre norteamericanos y alemanes, ambos coinciden en el paradigma de la terapia adaptada al riesgo, quimioterapia intensiva que persigue una respuesta completa y precoz y en los altos niveles de SLE y SG que logran con sus estrategias actuales.

La estrategia de tratamiento actual adoptada por el grupo argentino es:

El tratamiento de la enfermedad va a depender del estadio y de la presencia de síntomas (A o B). Basado

en esto, se establecerán tres grupos principales de tratamiento (I, II y III).

- Grupo I o de Bajo Riesgo: enfermedad en estadios IA , II A supradiaphragmático sin compromiso medias-tínico o con M/T<0.33, sin compromiso de nódulos pulmonares y con < 4 sedes nodales de enfermedad, o los pacientes con estadio IA, IIA infradiaphragmático con < 4 sedes nodales de enfermedad; ninguno debe de tener Bulky nodal (definido como mayor de 6 cm en su diámetro transverso mas largo). Estos pacientes recibirán el esquema TERAPEUTICO 1. LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD EXTRA-NODAL DETERMINA EL PASAJE DE RIESGO BAJO A RIESGO INTERMEDIO.
- Grupo II o de Riesgo Intermedio: Los pacientes no incluidos en el grupo I y en el grupo III recibirán el esquema TERAPEUTICO 2
- Grupo III o de Riesgo Alto: enfermedad en estadios II B, III B, IV A y IV B (estadios avanzados) recibirán el esquema TERAPEUTICO 3.

ALGORITMO DE TRATAMIENTO:

BAJO RIESGO (esquema terapéutico 1)

ABVD X 4 si RC: FIN

ABVD X 4 si RP: IFRT 20 Gy (áreas nodales residuales)

RIESGO INTERMEDIO: (esquema terapéutico 2)

ABVD X 2 si RC: ABVD X 4 (6 CICLOD TOTALES) FIN

ABVD X 2 si RP: ABVD X 4 (6 CICLOS TOTALES) + IFRT 20Gy (áreas nodales residuales y bulky al diagnóstico)

RIESGO ALTO: (esquema terapéutico 3)

OEPA X 2 si RC: COPDAC X 4 + IFRT 20 Gy OEPA X 2 si RP: COPDAC X 4 + IFRT 25 Gy

Esquema de tratamiento AVBD:

- Adriamicina (ADRIA) 25 mg/m² IV en infusión de 1 hora en 100cc de SG5%, días 1 y 15. (si el paciente pesa <10kg la dosis es 0,67 mg/kg/dosis)
- Bleomicina (BLEO) 10 U/m² IV en infusión de 1 hora en 100cc de SG 5%, días 1 y 15. (si el paciente pesa < de 10 Kg la dosis es 0.33 U/Kg/dosis)
- Vinblastina (VINBLA) 6 mg/m² IV en bolo, días 1 y 15. (si el paciente pesa < de 10 Kg la dosis es 0.2 mg/Kg/dosis)
- Dacarbazina (DTIC) 375 mg/m² IV en infusión de 30 minutos en 50 a 100 cc de SG5%, días 1 y 15.

Esquema de tratamiento para el alto riesgo:

OE*PA esquema

Prednisona/prednisolona 60 mg/m ² /día p.o. dividido en 3 dosis día 1 – 15	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Vincristina 1.5 mg/m ² /día i.v.,dosis máxima: 2 mg día 1 + 8 + 15	■							■							■
Doxorubicina 40 mg/m ² /día i.v. en 1-6 horas infusión día 1 + 15	■														■
Etópósido 125 mg/m ² / día i.v. en 1-2 horas infusión día 2 – 6		■	■	■	■	■									
Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

Prednisona/Prednisolona 40 mg/m ² /día p.o. dividido en 3 dosis día 1 – 15	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dacarbazina 250 mg/m ² /día en 15 - 30-min. inf. día 1 – 3	■	■	■												
Vincristina 1.5 mg/m ² /día i.v., dosis máxima: 2 mg día 1 + 8	■							■							
Ciclofosfamida 500 mg/m ² /día i.v. en 60-min. inf. día 1 + 8 Hhidratación endovenosa con solución glucosa/ salina en un rango de 3 l / m ² / 24 horas	■							■							
Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

Este esquema de tratamiento adoptado en la estrategia 11-EHP-12 del grupo pediátrico del GATLA iniciado en 2012 cuenta con más de 150 pacientes con un seguimiento mayor a 5 años y resultados en vías de publicación.

LHPLN:

Respecto al subtipo histológico, tanto los niños como los adultos tratados por LHPLN tienen un pronóstico favorable, en particular cuando está localizado (estadio I), como ocurre en la mayoría, y cuyo tratamiento inicial puede ser cirugía sola si la resección es completa. El abordaje quirúrgico debe siempre decidirse sobre la experiencia del grupo tratante y la posibilidad de resección completa siempre y cuando la cirugía no sea mutilante.

Las recomendaciones actuales para el manejo del LHPLN del GPOH-HD Study Group son:

Propone tratamiento de primera línea de baja intensidad para estadios tempranos.

La evaluación de la estadificación y respuesta correcta parece esencial, especialmente cuando se utilizan estrategias de baja dosis.

Para pacientes en estadio IA con resección completa: ver y esperar. Aunque alrededor del 30% de estos pacientes recaerán, el 70% no será tratado con quimioterapia o radioterapia.

En caso de recaída en estadio IA o IIA se sugiere tratamiento con 3 ciclos de CVP.

Para pacientes en estadio IA y resección incompleta o pacientes en estadio IIA: tratamiento de baja intensidad con 3 ciclos de quimioterapia CVP.

En todas las ocasiones, los pacientes y los padres deben ser advertidos del riesgo recaída o transformación en linfoma no Hodgkin (LNH) sobre todo en los infrecuentes casos de enfermedad avanzada, con compromiso infra diafragmático y esplénico.

Para pacientes que no alcancen una remisión completa después de 3 CVP o recaen, la estrategia recomendada es la estrategia para LHc: uso de quimioterapia OEPA-COPDAC y radioterapia de campo involucrado modificada.

Los pacientes en enfermedad en etapa intermedia o avanzada pueden ser tratado de forma similar al tratamiento estándar más reciente para la cHL. Sin embargo, dado que no hay datos sobre la respuesta temprana basada en PET/TC en LHPLN acerca de la posibilidad de omisión de la radioterapia como en pacientes con cHL, estos pacientes deben tratarse con opciones de tratamiento de modalidad combinada.

Alternativamente, considerando el mayor riesgo de transformación a LNH, R-CHOP podría ser la opción más acertada.

Los pacientes recurrentes pueden ser tratados de manera similar a los pacientes con LHc.

Valoración de la respuesta:

Los grupos de colaboración de adultos han reconocido por mucho tiempo la necesidad de estandarización internacional de criterios de evaluación de respuesta para facilitar investigación clínica. Esto condujo a la Clasificación de Lugano publicada por Cheson et al. Sin embargo, esta clasificación no incorporó recomendaciones pediátricas. La comunidad pediátrica internacional, en el mismo sentido, cree que, si bien las recomendaciones de esos informes elaborados por los grupos de colaboración de adultos ofrecen un valioso punto de partida, requieren modificaciones para la aplicación a una población pediátrica prepúber. Durante el Primer Simposio Internacional de Linfoma de Hodgkin en Niños, Adolescentes y Adultos Jóvenes (ISCAYAHL) en 2011 en Arlington, Virginia (USA), surgieron nuevas colaboraciones y oportunidades de investigación. Líderes de varios grupos de colaboración pediátrica reconocieron una profunda necesidad de estandarizar los criterios de respuesta para facilitar la interpretación y comparación de estudios clínicos en todo el mundo en el proyecto llamado SEARCH. Actualmente, en pediatría si bien pueden adaptarse gran parte de las recomendaciones para delinear la respuesta metabólica por PET/TC, se sigue utilizando medidas anatómicas para definir la progresión a diferencia que en adultos. En los protocolos actuales descritos, se ha puesto énfasis en el uso de exploraciones por PET/TC para evaluaciones de estadificación y respuesta utilizando la Puntuación de Deauville (D), una escala visual de cinco puntos utilizada para calificar la actividad residual a través de una puntuación numérica del 1 al 5. En general se habla de remisión completa cuando el puntaje de Deauville es menor a 4, aunque esto sería insuficiente para omitir radioterapia sobre todo en pacientes de alto riesgo donde probablemente la mejor medida de remisión completa sea un score menor a 3. Un problema aún presente es la subjetividad de la escala de Deauville y cómo puede variar la interpretación entre evaluadores diferentes.

Linfoma de Hodgkin recaído-refractario (LH R/R):

Ante un paciente pediátrico con LH R/R lo primero que debe imponerse es la confirmación por biopsia. Una vez confirmada, la elección del esquema de rescate debe elegirse en función de las características del paciente ya que no existe una diferencia sustancial entre las opciones disponibles en lo que se refiere a la posibilidad de RC. Es importante mencionar si, que los esquemas en base a gemcitabina ofrecen la ventaja de no comprometer la colecta. No todos los pacientes requerirán TAMO (pacientes con recaída tardía, bajo riesgo inicial, sin enfermedad extranodal o síntomas B en la recaída). Sin embargo, para la mayoría el estándar de tratamiento continúa siendo las altas dosis de quimioterapia y el trasplante autólogo de médula ósea. Se sugiere no insistir con el mismo esquema de rescate si luego de dos ciclos no se evidenció respuesta, y anticipar el uso de nuevas terapias cuanto mayor sea el riesgo del paciente. El objetivo es la RC metabólica y el tiempo en que se logra es importante. En un paciente con alto riesgo de recaer luego del trasplante es importante considerar la terapia de mantenimiento luego del TAMO.

Bibliografía

- Schellong G, Horning I, Bramswig J, et al. Favorable outcome of childhood Hodgkin's disease with OPPA-COPP chemotherapy and additional radiation therapy. SIOP (Abstract) 1987; 19: 132.
- Schellong G, Bramswig J, Horning I, et al. Combined modality treatment for stage IA/B and IIA Hodgkin's disease: The experience of the German Pediatric Study Group. DAL HD in 356 patients since 1978. SIOP, 1992; 24: 440 (Abstract p197).
- James B. Nachman, Richard Sposto, Philip Herzog, Gerald S. Gilchrist, Suzanne L. Wolden, John Thomson, Marshall E. Kadin, Paul Pattengale, P. Charlton Davis, Raymond-J. Hutchinson, and Keith White for the Children's Cancer Group. Randomized Comparison of Low- Dose Involved-Field Radiotherapy and No Radiotherapy for Children with Hodgkin's Disease Who Achieve a Complete Response to Chemotherapy. J Clin Oncol 2002, 20: 3765-3771.
- Behrendt H, Brinkhuis M, and Van Leeuwen EF. Treatment of childhood Hodgkin's disease with ABVD without radiotherapy. Med Pediatr Oncol 1996; 26:244-8.
- Yaniv I, Saab A, Cohen IJ, et al. Hodgkin's disease in children: Reduced tailored chemotherapy for stage I-II disease. J Pediatr Hematol Oncol 1996; 18(1): 76-80.
- Sackmann Muriel F, Bonesana AC, Pavlovsky S, Papendieck C, Morgenfeld M et al. Hodgkin's disease in childhood. Therapy results in Argentina. Am J Pediatr Hematol Oncol 1981, 3: 247-254.

- Ruhl U, Albrecht M, Dieckmann K et al. Response adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin disease: An interim report at 5 years of the German GPOH HD 95 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:1209-1218
- Doerffel W 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 Padiatr*,2003; 215:139-145
- 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: 2051-2059 41
- Swartz CL, Constine LS, Early response based Therapy for Children with Hodgkin Lymphoma: A Surrogate for using biology to effect cure and Minimize toxicity. 2010 Educational Book American Society of Clinical Oncology. 46th Annual Meeting
- Behrendt H, Brinkhuis M, and Van Leeuwen EF. Treatment of childhood Hodgkin's disease with ABVD without radiotherapy. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26:244-8.
- Diehl V, Thomas RK, Re D. Hodgkin's lymphoma – diagnosis and treatment. *Lancet oncol* 2004; 5: 19-26.
- Lister TA, Crowther D, Sutcliffe E, et al. Report of a Committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7:1630-6.
- Borchmann P, Engert A. The past: what we learned in the last decade. *Hematology, ASH, Education Program Book* 2010; 101-107.
- Gordon L, Hong F, Fisher R, et al. A randomized phase III trial of ABVD vs Stanford V +/- radiation therapy in locally extensive and advanced stage Hodgkin's Lymphoma: an intergroup study coordinated by the ECOG. *Blood* 2010; 116:185, abstract 415.
- Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D- glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic store in advanced-stage Hodgkin's Lymphoma: a report from a joint Italian, Danish study. *J Clin Oncol.* 2007; 25:3746-3752.
- Donaldson SS. Finding the Balance in Pediatric Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012; 30:3158-3159.
- O'Brien MM, Donaldson SS, Whittemore MR, et al. Second malignant neoplasms among survivors of pediatric Hodgkin disease treated with low dose radiation (15-25.5 Gy) And chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27:519s (suppl;abstr 10003)
- Friedman DL, Wolden S, Constine K, et al: AHPD0031: A phase III study of dose- intensive therapy for intermediate risk Hodgkin lymphoma- A report from the COG. *Blood* 116:766,2010(abstr).
- Mauz-Körholz C et al. Pediatric Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: Treatment Recommendations of the GPOH-HD Study Group. *Klin Padiatr* 2015; 227: 314–321
- Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, Stiefel M, Winkler M, Vilser C, Dieckmann K, Karlén J, Bergsträsser E, Fosså A, Mann G, Hummel M, Klapper W, Stein H, Vordermark D, Kluge R, Körholz D. 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 Aug 10;28(23):3680-6.
- Jamie E. Flerlage 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: e26421

Anexo de tratamientos

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 0
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m ²	IV	Día 1
Prednisona	40 mg/m ²	VO	Días 1-5

R-CHOP

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 0
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m ²	IV	Día 1
Doxorrubicina	50 mg/m ²	IV	Día 1
Prednisona	100 mg	VO	Días 1-5

Cada 21 días

R-FND

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 0
Fludarabina	25 mg/m ² /día	IV	Días 1-3
Mitoxantrona	10 mg/m ² /día	IV	Día 1
Dexametasona	20 mg/día	VO	Días 1-5

ESHAP

Etopósido	50 mg/m ²	IV	Días 1-4
Metilprednisolona	500 mg	IV	Días 1-4
Cisplatino	25 mg/m ²	IV	Días 1-4
Ara-C	2000 mg/m ²	IV	Día 5

Gotas oftálmicas con dexametasona.

MINE

Ifosfamida	1330 mg/m ²	IV	Días 1-3 (IC)
Mesna	1330 mg/m ²	IV	Días 1-3 (IC)
Mitoxantrona	12 mg/m ²	IV	Día 1
Etopósido	100 mg/m ²	IV	Días 1-3

DA-EPOCH-R

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 1
Etopósido	50 mg/m ²	IV	Días 1-2-3-4 (IC)
Vincristina	0.4 mg/m ²	IV	Días 1-2-3-4 (IC)
Doxorrubicina	10 mg/m ²	IV	Días 1-2-3-4 (IC)
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	Día 5
Prednisona	60 mg/m ²	VO	Cada 12 hs días 1 al 5
Filgrastim	5 ugr/kg/día		Comenzar el día 6 hasta la recuperación de neutrófilos

Las dosis de etopósido, adriblastina y ciclofosfamida se incrementan un 20% el siguiente ciclo si no existió neutropenia <500PMN/mm³ y se reducen un 20% si existió neutropenia <500/mm³ y/o plaquetopenia <20.000/mm³.

Hyper CVAD

Ocho ciclos alternando HyperCVAD con altas dosis de metotrexato (MTX)yAra-C.

Ciclos 1, 3, 5 y 7:			
Ciclofosfamida (CFM)	300 mg/m ²	IV	En 2 hs cada 12 hs por 6 dosis en los días 1-3.
Mesna	600 mg/m ²	IV (IC)	Días 1-3, comenzando 1 hora antes de la CFM y terminando 12 hs después de finalizada la CFM.
Vincristina	2 mg	IV	Días 4 y 11
Adriplastina (doxorubicina)	50 mg/m ²	IV	Día 4
Dexametasona	40 mg/día	IV/VO	Días 1-4 y 11-14.
Ciclos 2, 4, 6 y 8:			
MTX	1000 mg/m ²	IV	200 mg/m ² en 2 hs, luego 800 mg/m ² en 22 hs.
Leucovorina	50 mg	IV	Comenzando 12 hs después de completado el MTX y continuando con 15 mg cada 6 hs por 8 dosis para alcanzar niveles de MTX sérico <0.1 µM. Si no se alcanza un nivel <0.1µM al finalizar, leucovorina 50 mg IV cada 6 hs.
Ara-C	3gr/m ² (1 gr/m ² en > 60 años)	IV	Goteo en 2 hs cada 12 hs por 4 dosis, días 2 y 3.

El momento del inicio del siguiente ciclo es cuando el recuento de neutrófilos es mayor a $1 \times 10^9/L$ (luego de haber discontinuado el G-CSF al menos por 24 hs) y el recuento de plaquetas mayor a $60 \times 10^9/L$.

Esquema Nórdico MCL2

Inducción: 3 ciclos de Maxi-CHOP alternados con 3 ciclos de altas dosis de Ara-C.

Maxi-CHOP:

Ciclofosfamida	1200 mg/m ²	IV	Día 1
Doxorrubicina	75 mg/m ²	IV	Día 1
Vincristina	2 mg/m ² IV	IV	Día 1
Prednisona	100 mg	IV	Días 1-5

Altas dosis de Ara-C:

Infusión endovenosa en 3 hs.

< 60 años	3 gr/m ²	IV	
> 60 años	2 gr/m ²	IV	
Rituximab	375 mg/m ²	IV	Con los ciclos 4, 5 y 6

Purga *in vivo* y cosecha de precursores hematopoyéticos de sangre periférica:

Luego del sexto ciclo de inducción (tercero de Ara-C) se administra una dosis extra de rituximab 375 mg/m² como purga *in vivo*. Se colectan precursores hematopoyéticos de sangre periférica.

Trasplante autólogo de médula ósea.

Régimen condicionante BEAM

BCNU	300 mg/m ²	IV	Día 1
Ara-C	400 mg/m ²	IV	Día 2
Etopósido	200 mg/m ²	IV	Días 2-5
Melfalán	140 mg/m ²	IV	Día 6
Ciclofosfamida	1500 mg/m ²	IV	Días 2-5

R-DHAP

Cisplatino	100 mg/m ²	IV (IC) en 24 hs.	Día 2
Ara-C	2 gramos/m ²	IV en 3hs cada 12 hs	Día 3
Dexametasona	40 mg/día	IV o VO	Por 4 días consecutivos
Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 1

Gotas oftálmicas con dexametasona. Factores estimulantes de colonias en dosis y duración necesarias para mantener continuidad del tratamiento. Ciclos cada 21 a 28 días.

ICE

Ifosfamida	5000 mg/m ²	IV IC	Día 2
Mesna	5000 mg/m ²	IV IC	Día 2
Mesna		Se recomiendan 12 a 24 hs adicionales de MESNA en IC	
Carboplatino	800 mg/m ² (máxima)	IV	Día 2
Etopósido	100 mg/m ²	IV en 2hs	Días 1-3
Filgrastim	5 ugr /kg/día	SC	Días 5-12

BENDAMUSTINE

Bendamustine	120 mg/m ²	IV	Días 1 y 2
--------------	-----------------------	----	------------

R-BENDAMUSTINE

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 1
Bendamustine	90 mg/m ²	IV	Días 1 y 2

R-CHOEP

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 0
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	Día 1
Doxorrubicina	50 mg/m ²	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m ²	IV	Día 1
Etopósido	100 mg/m ²	IV	Día 1 al 3
Prednisona	100 mg	VO	Días 1 al 5

Ciclos cada 21 días

IGEV

Ifosfamida	2000 mg/m ²	IV	Días 1 al 4
Mesna	2600 mg/m ²	IV	Días 1 al 4
Gemcitabina	800 mg/m ²	IV	Día 1
Vinorelbine	20 mg/m ²	IV	Día 1
Metilprednisolona	100 mg	VO	Días 1 al 4

Cada 21 días

GEDOX

Gemcitabina	1000 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
Oxaliplatino	100 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
Dexametasona	40 mg	IV o VO	Días 1 al 4

GEDOX (otro)

Gemcitabina	1200 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
Oxaliplatino	100 mg/m ²	IV	Día 1
Dexametasona	40 mg	IV o VO	Días 1 al 5

GEMP-P

Gemcitabina	1000 mg/m ²	IV	Días 1, 8 y 15
Cisplatino	100 mg/m ² IV	IV	Día 15
Metilprednisolona	1000 mg	VO o IV	Día 1 al 5

Ciclos cada 28 días

GVD

Gemcitabina	800 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
Vinorelbine	15 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
Doxorrubicina LIPOS.10 mg/m ²	10 mg/m ²	IV	Días 1 y 8

ABVD

Adriamicina	25 mg/m ²	IV	1 y 15
Bleomicina	10 mg/m ²	IV	1 y 15
Vinblastina	6 mg/m ²	IV	1 y 15
Dacarbazina	375 mg/m ²	IV	1 y 15

BEACOPP**(En negrita y entre paréntesis las dosis que corresponden al BEACOPP escalado)**

Bleomicina	10 mg/m ²	IV	8
Etopósido	100 (200) mg/m ²	IV	1 a 3
Doxorrubicina	25 (35) mg/m ²	IV	1
Ciclofosfamida	650 (1200) mg/m ²	IV	1
Vincristina	1.4 mg/m ² (máximo 2 mg)	IV	8
Procarbicina	100 mg/m ²	VO	1 a 7
Prednisona	40 mg/m	VO	1

BRENTUXIMAB

Brentuximab	1.8 mg/kg	EV	Cada 3 semanas.
Si toxicidad grado >2 Brentuximab	1.3 mg/kg	EV	Cada 3 semanas.

El brentuximab puede aplicarse ambulatorio pero se han reportado toxicidad infusional > **grado 2**.

Nivolumab	3 mg/kg	EV	Cada 2 semanas.
Pembrolizumab	200 mg	EV	Cada 21 días

IMPORTANTE: medidas para evitar inyección accidental en el LCR.

La vincristina es una droga vesicante, incolora, que se administra en bolo EV. Por dichas características es fundamental tomar medidas de seguridad que ayuden a diferenciarla de la citarabina que se usará como quimioterapia intratecal.

Sugerencias:

- No coincidir el día de aplicación de vincristina EV con el de la medicación intratecal.
- Etiquetar la preparación de vincristina: **USO EXCLUSIVO ENDOVENOSO**
- Administrar vincristina a través de goteo en lugar de usar jeringas (*Oncology Nursing Society*)

Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas



Coordinadores:

Sackmann, Federico
fsackmann@fundaleu.org.ar

Vallejo, Verónica
veronicamvallejom@gmail.com

Autores:

Bendek, Georgina
Camacho, Maria Fernanda
Carricondo, Emiliano
Caruso, Vanesa
Castro Ríos, Miguel
Elhelou, Ludmila
Gutierrez, Marina
Heller, Paula
Kornblihtt, Laura
Larripa, Irene
Longordo, Flavia
Moiraghi, Elena Beatriz
Montivero, Ana Romina
Narbaitz, Marina
Pérez, Mariel Ana
Rojas, Francisca
Roveri, Eriberto
Varela, Ana Inés
Vicente, Ángeles
Vijnovich Baron, Anahí

Declaración de conflictos de interés:

Federico Sackman declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Ludmila Elhelou declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias en las que ha participado. Beatriz Moiraghi declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, BMS, Pfizer y Pint Pharma en concepto de conferencias en las que ha participado. Marina Narbaitz declara haber recibido honorarios por parte de Takeda y Roche por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Mariel Pérez declara haber recibido honorarios por parte de Pfizer por concepto de consultorías y actividades educativas en las que ha participado. Eriberto Roveri declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Ana Ines Varela declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Bristol Myers Squibb por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

1. Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas (NMPCC)	
1.1. Definición y clasificación	631
1.2. Alteraciones moleculares de las NMPCC.....	631
1.2.1 Mutaciones conductoras (JAK2, CALR, MPL)	631
1.2.2 Mutaciones cooperadoras	633
1.3 Alteraciones citogenéticas de las NMPCC	634
1.4 Alteraciones anatomopatológicas de MO	634
1.5 Bibliografía.....	635
2. PV	636
2.1 Definición	636
2.2 Nuevos criterios diagnósticos revisión WHO 2016.....	636
2.3 Manifestaciones clínicas.....	636
2.4 Diagnósticos diferenciales.....	637
2.5 Estudios habituales y de valor diagnóstico para PV	638
2.5.1 Anatomía patológica de MO.....	638
2.5.2 Alteraciones moleculares y genéticas	638
2.6 Factores de riesgo	638
2.7 Tratamiento.....	639
2.8 Bibliografía.....	642
3. TE.....	643
3.1 Definición	643
3.2 Manifestaciones clínicas.....	643
3.3 Criterios diagnósticos	643
3.4 Diagnósticos diferenciales.....	644
3.5 Anatomía patológica de MO.....	644
3.6 Alteraciones moleculares y genéticas	644
3.7 Factores de riesgo	644
3.8 Tratamiento.....	645
3.9 Bibliografía.....	646
4. MFP.....	647
4.1 Definición	647
4.2 Diagnóstico.....	647
4.2.1 Criterios para el diagnóstico de MFP	647
4.3 Pronóstico	650
4.3.1 Modelos de escalas pronósticas en MFP	650
4.4 Tratamiento.....	651
4.5 Bibliografía.....	655
5. Síndromes hipereosinofílicos.....	657
5.1 Definición	657
5.2 Clasificación	657
5.3 Estudios diagnósticos	658
5.4 Algoritmo diagnóstico	658
5.5 Tratamiento	659
5.6 Bibliografía.....	660
6. Mastocitosis	661
6.1 Definición	661
6.2 Criterios diagnósticos	661
6.3 Estudios diagnósticos específicos.....	661
6.3.1 Anatomía patológica.....	662
6.4 Presentación clínica.....	662
6.5 Tratamiento de mastocitosis sistémica	663

6.6 Preparación para cirugía	664
6.7 Algoritmo de tratamiento de mastocitosis sistémica	664
6.8 Bibliografía	665

Abreviaturas:

AAS	Aspirina
BMO	Biopsia de médula ósea
DIPSS	<i>Dynamic International Prognostic Scoring System</i>
ERA	Enfermedad renal avanzada
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
FSP	Frotis de sangre periférica
Hb	Hemoglobina
HU	Hidroxiurea
IFN	Interferón
IPSET	<i>Trombosis: International Prognosis Score for Thrombosis in Essential Thrombocythemia</i>
IPSS-MF	<i>International Prognosis Scoring System</i>
IWG/MRT	<i>International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment</i>
LA	Leucemia aguda
LEC	Leucemia eosinofílica crónica
LMA	Leucemia mieloide aguda
LMC	Leucemia mieloide crónica
LMMC	Leucemia mielomonocítica crónica
LNC	Leucemia neutrofílica crónica
MDS	Mielodisplasia
MF	Mielofibrosis
MFP	MF primaria
MK	Megacariocitos
MO	Médula ósea
NMP	Neoplasias mieloproliferativas
NMPCC	Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas
Ph	<i>Philadelphia</i>
PV	Policitemia vera
R	Ruxolitinib
RHC	Respuesta hematológica completa
RM	Remisión molecular
SHE	Síndromes hipereosinofílicos
SMD	Síndrome mielodisplásico
SP	Sangre periférica
TALO	Trasplante alogénico
TE	Trombocitemia esencial
TPO	Trombopoyetina
TV	Trombosis venosa
TVP	Trombosis venosa profunda

1. Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas (NMPCC)

1.1 Definición y clasificación

Las NMPC clásicas son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de la célula madre hematopoyética, caracterizadas por aumento de la proliferación eritroide, mieloide y megacariocítica que provoca un aumento de células maduras en SP. Comprenden a la PV, TE, MFP, LEC, LNC y las NMP no clasificables. La clasificación actual más aceptada es la de la Organización Mundial de la Salud (WHO) con revisión en 2016 (Tabla 1), basada en criterios clínicos, histológicos y moleculares.

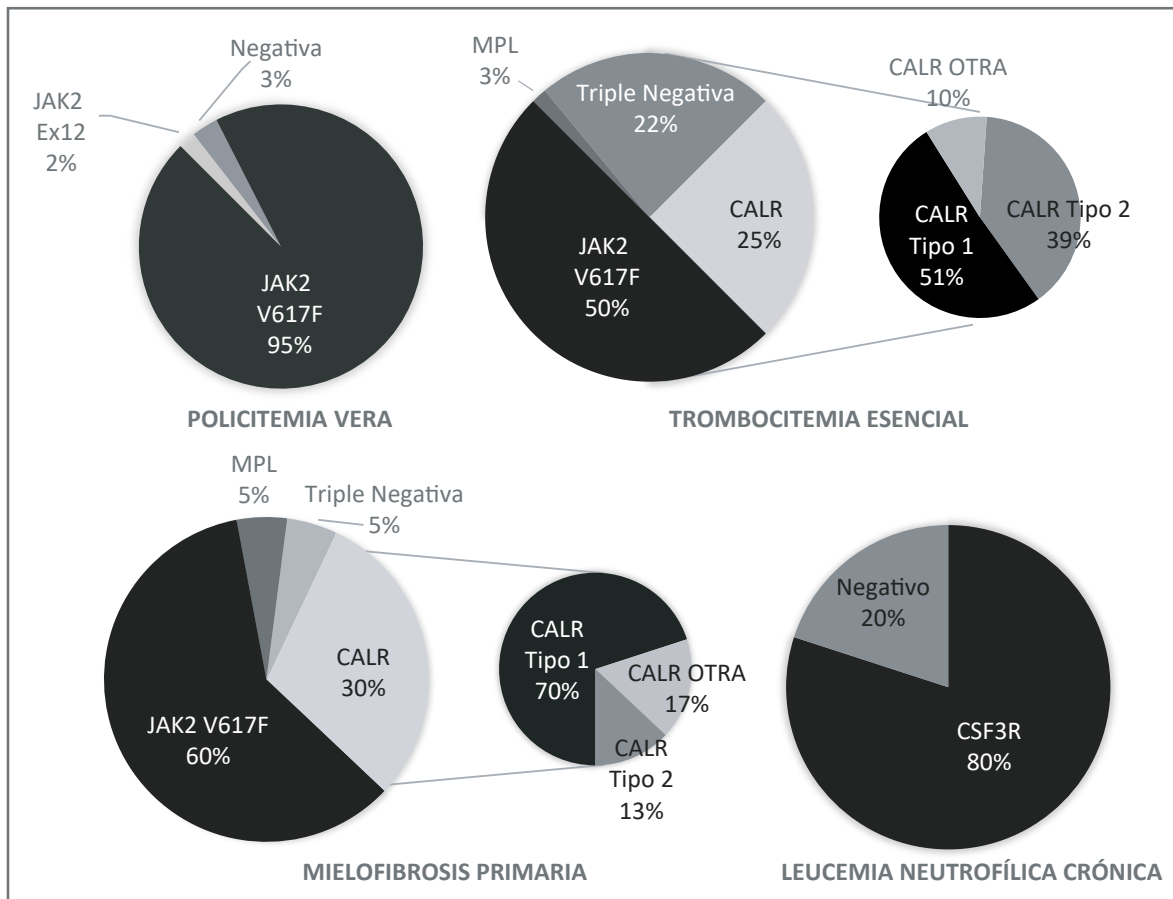
Tabla 1. Clasificación de las neoplasias mieloides crónicas - WHO: revisión 2016

<p>Neoplasias mieloproliferativas (NMP)</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Leucemia mieloide crónica, BCR-ABL positiva ➤ Leucemia neutrofílica crónica ➤ Policitemia vera ➤ Trombocitemia esencial <ul style="list-style-type: none"> • MF primariaPoMFP etapa prefibrótica • MFP etapa fibrótica ➤ Leucemia eosinofílica crónica sin especificar <p>Neoplasia mieloproliferativa no clasificablePoMastocitosis</p> <p>Neoplasias mieloide/linfoide con eosinofilia y anormalidades de PDGFRA, PDGFRB o FGR1 o con PCM - JAK2</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Neoplasia linfoide/mieloide con rearrreglo PDGFRA ➤ Neoplasia linfoide/mieloide con rearrreglo PDGFRB ➤ Neoplasia linfoide/mieloide con rearrreglo FGR1 ➤ Entidad provisoria: neoplasia linfoide/mieloide con PCM1- JAK2 <p>Neoplasias mielodisplásicas / mieloproliferativas (SMD/NMP)</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Leucemia mielomonocítica crónicaPoLNC, BCR-ABL negativa (LMCa) ➤ Leucemia mielomonocítica crónica juvenilPoNeoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica con sideroblastos en anillo y trombocitosis ➤ Neoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica no clasificable

1.2 Alteraciones moleculares de las NMP

La detección de las mutaciones puede realizarse en muestras de SP o MO mediante técnicas de PCR, como PCR alelo-específica, fragmentos de restricción de longitud polimórfica y *High Resolution Melting* o mediante secuenciación automática de ADN.Po

1.2.1. Directamente implicadas en conducir al desarrollo del fenotipo mieloproliferativo BCR-ABL1(-). La frecuencia de las mutaciones se detalla en la Figura 1. Estas mutaciones son generalmente mutuamente excluyentes, sin embargo, recientemente algunos grupos de trabajo han reportado su coexistencia en casos aislados. En la figura 2 se describe el algoritmo de estudio ante la sospecha de una NMPCC.

Figura 1. Frecuencia de las mutaciones JAK2, CALR, MPL y CSF3R en NMP**Mutaciones en JAK2**

La mutación JAK2 en el exón 14 (c.1849G>T [p.V617F]) constituye la alteración molecular más frecuente en pacientes con NMP BCR-ABL1(-).

Implicancia clínica de las mutaciones en JAK2

- No permite discriminar entre las distintas NPMCC (PV/TE/MFP), requiriéndose criterios diagnósticos clínicos, de laboratorio e histológicos para su clasificación. Se asocia con aumento del riesgo de trombosis arterial. Se presenta en pacientes de mayor edad, con niveles mayores de Hb, leucocitosis y menor recuento plaquetario. En PV una carga alélica de JAK2V617F mayor al 50% se asocia a mayor transformación fibrótica, mientras que en pacientes con MFP, niveles bajos son de mal pronóstico.
- La mutación en el exón 12 en PV se relaciona con mielopoyesis predominantemente eritroide, niveles de EPO sérica subnormales y menor edad al diagnóstico, pero en cuanto a pronóstico es similar a la mutación del exón 14.

Mutaciones en CALR

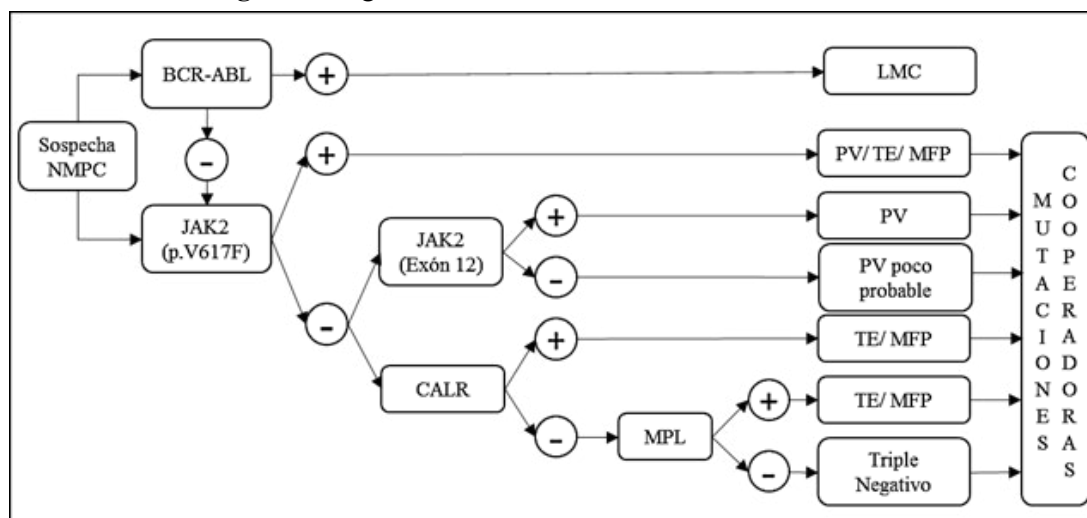
Se han identificado más de 50 mutaciones diferentes que involucran el exón 9 del gen CALR; las más frecuentemente reportadas son: tipo I, delección de 52 pares de bases (c.1099_1150del [p.L367Tfs*46]), y la tipo II, inserción de 5 pares de bases (c.1154_1155insTTGTC [p.K385Nfs*47]). La presencia de la mutación posibilita la unión anormal con el receptor MPL en el retículo endoplásmico, con la consecuente activación constitutiva del mismo.

Implicancia clínica de las mutaciones en CALR

- La evolución clínica de los pacientes CALR(+) sería más indolente que la de los pacientes con mutaciones en JAK2.
- En el caso de la TE, los pacientes CALR(+) presentan, respecto a los JAK2(+), cifras superiores de plaquetas e inferiores de leucocitos y Hb. La frecuencia de trombosis en este subgrupo es significativamente menor, mientras que existen datos controvertidos acerca de la evolución a MF post-TE.

- En el caso de la MFP, CALR(+) se asocia a menor probabilidad de presentar anemia, trombocitopenia, leucocitosis y menor requerimiento transfusional. Estos pacientes se incluyen en categorías DIPSS-plus inferiores a los que presentan la mutación JAK2V617F con una sobrevida más prolongada. Esta mejor sobrevida estaría restringida a los portadores de mutaciones CALR tipo 1, mientras que la sobrevida de pacientes con mutaciones CALR tipo 2 no difiere de aquélla de los JAK2(+).

Figura 2. Algoritmo del estudio molecular de las NMPCC



Mutaciones en CSF3R

Las mutaciones en CSF3R promueven la proliferación de neutrófilos maduros y están incluidas como criterio de diagnóstico conductor de LNC, según la WHO (2016). La mutación más frecuente es c.1853C>T (p.T618I) que da como resultado una dimerización del receptor independiente del ligando que promueve la activación de la ruta JAK2.

1.2.2. Mutaciones cooperadoras

- Son mutaciones en reguladores epigenéticos (*TET2, IDH1/2, ASXL1, EZH2, DNMT3*), en la maquinaria de empalme del ARN (*SRSF2, U2AF1, SF3B1, ZRSR2*) y en la regulación de la transcripción (*TP53, NF-E2, RUNX1*).
- Se hallan involucradas en el proceso de transformación neoplásica y frecuentemente se asocian con progresión de enfermedad, por lo que son más prevalentes en pacientes con MFP o MF post-PV/TE (Tabla 2). La presencia de mutaciones en *ASXL1, IDH1/2, EZH2* y/o *SRSF2* conforma un subgrupo de alto riesgo molecular, asociado a menor sobrevida y a mayor riesgo de transformación leucémica. Estas alteraciones moleculares han sido incorporadas a las nuevas escalas pronósticas en MF y en casos seleccionados pueden ser útiles para la decisión terapéutica. La secuenciación por NGS es una técnica disponible en nuestro país y puede utilizarse para estudiar el panel de estos genes.

Tabla 2. Implicancia clínica de mutaciones en pacientes con NMP

NMP	Genes mutados asociados con:		Mutaciones asociadas con progresión a LMA
	Pronóstico favorable	Pronóstico desfavorable	
TE		<i>EZH2, SF3B1</i>	<i>DNMT3A, SRSF2, IDH1/2, XPD</i>
PV			<i>DNMT3A, SRSF2, IDH1/2, XPD</i>
MFP	<i>CALR</i>	<i>ASXL1, SRSF2, EZH2</i>	<i>IDH1/2, SRSF2, ASXL1, TP53</i>
LNC		<i>ASXL1</i>	
LMMC		<i>ASXL1</i>	

1.3. Alteraciones citogenéticas de las NMPCC

- Se observan en muy bajo porcentaje al diagnóstico y la mayoría no son específicas de una patología en particular. Los estudios citogenéticos son de relevancia pues permiten:
 - confirmar clonalidad y descartar una mieloproliferación reactiva. Excluir el Ph para hacer el diagnóstico de PV, TE o MFP. Evaluar si existe progresión cariotípica durante la transformación leucémica. Identificar población de peor pronóstico en MFP (como +8, -7/7q-, i(17q), inv3, -5/5q-, rearrreglos 11q23, 12p-, y cariotipo complejo) dado que están incluidas en los modelos actuales de estratificación pronóstica.

1.4. Alteraciones anatomopatológicas de MO

- El estudio anatomopatológico de la MO es fundamental para el diagnóstico correcto de las NMPCC (muestra óptima 3 cm y no menor de 1,5 cm)
- Realizar de rutina coloración H&E y tinciones especiales de Giemsa, técnica de Perls (hierro), técnica de Gomori para fibras de reticulina y eventualmente tricrómico para fibras colágenas.
- Debe efectuarse la inmunomarcación de CD34 para detectar aumento de células precursoras (blastos).
- Cuando se encuentra fibrosis en la biopsia obtenida debe realizarse la gradación de la misma (ver sección MF)
- En la tabla 3 se describen las diferencias anatomopatológicas de cada entidad. En ocasiones es difícil diferenciar entre las distintas NMP; sin embargo algunas características histológicas observadas en la BMO pueden ser de ayuda en la categorización de las mismas.
- Es fundamental una fluida comunicación multidisciplinaria para un correcto diagnóstico final, teniendo en cuenta los aspectos clínicos, laboratorio, hallazgos en el FSP, estudios genéticos/moleculares y anatomopatológicos.

Tabla 3. Características histológicas que permiten diferenciar a las NMP

Diagnóstico clínico		PV	TE	MF-0*	MF-1**	TR***
Megacariopoyesis	Defectos madurativos	-	-	+	+	-
	Lobulación nuclear	+	+	-	-	-
	Núcleos desnudos	-	-	+	+	-
	Formas pequeñas	+	-	+	+	+
	Formas gigantes	+	+	+	+	-
	Celularidad	+	-	+	+	-
	Núcleos en nube	-	-	+	+	-
	Nidos o "clusters"	+	+	+	+	-
Estroma mieloide	Fibras de reticulina	-	-	-	+	-
Eritropoyesis	Desviación a la izquierda	+	-	-	-	-
	Cantidad	+	-	-	-	-
Granulopoyesis	Desviación a izquierda	+	-	+	-	+

*MF-0: estadio prefibrótico - **MF-1: estadio fibrótico - ***TR: trombocitosis reactiva

Bibliografía

- 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.
- Buhr T, Hedeba K, Vassiliki K et al. European Bone Marrow Working Group trial for reproducibility of World Health Organization criteria to discriminate essential thrombocythemia from prefibrotic primary myelofibrosis.
- Jang, Mi-An and Choi, Chul Won. Recent insights regarding the molecular basis of myeloproliferative neoplasms. *Korean J Intern Med* 2020;35:1-11
- Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS. Somatic mutation of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2379-90.
- Nangalia J, Massie C, Baxter E et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 369:2391-405, 2013.
- Pardanani A, Lasho TL, Laborde RR, et al. CSF3R T618I is a highly prevalent and specific mutation in chronic neutrophilic leukemia. *Leukemia* 2013;27:1870-1873. PoRotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hemato- logical phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood*. 2014; 123:1552.
- Tefferi A, Lasho TL, Finke CM et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia*. 2014; 28: 1472.
- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia: 2015 update and Diagnosis, risk estratificattion and management. *Am Jour of Hemat*. 2015, 90:2.
- Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *Am J Hematol*. 2016; 91: 50- 58.
- Thiele J. Standarization of bone marrow features- does it work in hematopathology for discrimination of different disease patterns? *Histol histopathol*. 2005; 20: 633-644.
- Teofili L, Giona F, Martini M, Cenci T, Guidi F, Torti L et al. Markers of myeloproliferative diseases in childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia. *J Clin Oncol*. 2007; 25:1048-52.
- Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Pardanani A, Tefferi A. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. *Leukemia*. 2008; 22:1299-307.
- Vardiman. J. Myeloproliferative Neoplasms. *Hematopathology*. Jaffe E, Harris N, Vardiman J, Campo E, Arber C Elsevier Saunders 2011, 698-732

2. Policitemia vera

2.1. Definición

La PV es una neoplasia de células progenitoras hemopoyéticas, con una proliferación celular trilineal, predominantemente de células progenitoras eritroides, con aumento de hematíes circulantes.

La evolución típica presenta 2 etapas:

Fase policitémica.

Fase post policitémica o de MF post PV:

2.2. Diagnóstico: nuevos criterios según WHO 2016

Tabla 4. Criterios diagnósticos revisión WHO 2016

Criterios mayores
Hb mayor a 16.5 gr/dL en hombres y 16 gr/dL en la mujer Hematocrito mayor a 49% en hombres y 48% en la mujer o Aumento de la masa de glóbulos rojos **
BMO que muestra hiper celularidad para la edad con crecimiento trilineal (panmielosis) incluyendo proliferación prominente eritroide, granulocítica y megacariocítica con MK pleomórficos maduros de diferentes tamaños. ***
Presencia de mutación <i>JAK2V617F</i> o <i>JAK2</i> exón 12
Criterio menor
1. Nivel sérico de EPO disminuido
El diagnóstico de PV requiere tres criterios mayores, o los criterios mayores 1 y 2 más el criterio menor.

** > 25% del valor predictivo medio normal.

*** La BMO puede no ser requerida en casos de Hb > 18.5 g/dL/Hto > 55% en hombres o Hb > 16.5 g/dL/ Hto > 49.5% en mujeres en caso de mutación *Jak2* positiva y EPO subnormal.

2.3 Manifestaciones clínicas

- Síntomas y signos generales: facies pletórica (eritrosis), cefalea, quemosis conjuntival, prurito acuagénico (40%) que puede aparecer o exacerbarse ante el contacto con el agua: baño, ducha, etc., eritromelalgia, fatiga, gota, esplenomegalia palpable (70%), litiasis renal, hipertensión pulmonar e intolerancia al calor.
- Trombosis arteriales y venosas: son las complicaciones más frecuentes y principal causa de muerte. Un tercio se produce antes del diagnóstico. Dos tercios de las trombosis son arteriales (cerebrales, cardíacas, mesentéricas, etc.) y dentro de las TV las más frecuentes son las TVP de miembros inferiores. El 25% involucra vasos cerebrales y abdominales.
- Hemorragias: pueden presentarse entre un 15-30% (causa de mortalidad en un 3%).

2.4. Diagnósticos diferenciale

Tabla 5. Causas de eritrocitosis

Congénitas	Primaria	Mutaciones en el receptor de EPO (policitemia primaria congénita y familiar)		
	Secundarias	Mutaciones en proteínas reguladoras de la síntesis de EPO (P50 normal)		Mutaciones gen <i>VHL</i> (incluye policitemia)
				Mutaciones en <i>PHD2</i> (prolil hidroxilasa)
				Mutaciones <i>HIF2α</i> (factor inducible por hipoxia 2α)
		Mutaciones que producen incremento de la afinidad de la Hb por el O2 (P50 disminuida)		Hb de alta afinidad por O2
				Déficit de 2,3 bifosfoglicerato
		Metahemoglobinemias (Hb M/déficit de citocromob5/ déficit de citocromo b5 reductasa)		
Adquiridas	Primaria	Policitemia vera		
	Secundarias	Aumento de producción de EPO como respuesta a la hipoxia	Hipoxia central	Cardiopatías cianóticas con <i>shunt</i> derecha a izquierda
				EPOC
				Apneas del sueño
				Síndrome obesidad-hipoventilación
				Grandes alturas
				Intoxicación por monóxido de carbono
				Tabaquismo
		Aumento de producción de EPO independiente de hipoxia	Hipoxia local renal	Estenosis de arteria renal
				Quistes renales
				Hidronefrosis
		Acidosis tubular renal		
		Carcinoma hepatocelular		
		Hemangioblastoma cerebral/ meningioma		
		Feocromocitoma		
		Leiomioma uterino		
		Adenoma paratiroides		
		Eritrocitosis post trasplante renal*		
	Uso de EPO exógena	Deportistas		
	Drogas	Andrógenos, anabólicos esteroides		

*algunos casos son independientes de EPO

2.5. Estudios habituales y de valor diagnóstico para PV

- a. Laboratorio: hemograma completo con índices hematimétricos y frotis de FSP, perfil férrico, LDH, ácido úrico, gases arteriales y saturación O₂.
- b. Dosaje de EPO sérica: si es elevado es poco probable el diagnóstico de PV y si es bajo es altamente sugestivo de PV (sensibilidad y especificidad del 90-95%). El valor normal no excluye PV.
- c. Estudio molecular JAK2 V617F. En caso de que sea negativo, se busca la mutación en el exón 12.
- d. BMO. Se sugiere realizar al diagnóstico (C1). Útil para confirmar diagnóstico y evaluar el grado de fibrosis inicial con fines pronósticos, ya que ésta podría predecir una progresión más rápida a MF post PV.
- e. Estudio citogenético.
- f. Medición de tamaño de hígado y bazo por imágenes.
- g. Masa eritrocitaria: eritrocitos marcados con ⁵¹Cr y albúmina con ¹²⁵I, permiten evaluar volumen total y masa eritrocitaria en casos dudosos.

2.5.1 Antomíaomía patológica de médula. Diagnóstico histopatológico:

Diagnóstico histopatológico:

1. **Fase policitémica:** celularidad: 35-100% (media 80%), usualmente hiper celular para la edad del paciente, con obliteración frecuente de los espacios paratrabeculares.
 - Panmielosis: incremento de las tres series, habitualmente con predominio de serie roja y megacariocítica.
 - Eritropoyesis normoblástica con tendencia a la confluencia de nidos eritroides (aumentados en su tamaño). Se sugieren técnicas para destacar la diferencia entre serie mieloide y eritroide. La coloración con Giemsa es indispensable y, si es necesario, inmunohistoquímica para la detección de mieloperoxidasa (MPO), glicoforina A y CD71.
 - Granulopoyesis con morfología normal y habitualmente con desviación a izquierda.
 - MK aumentados en número, de aspecto pleomórfico (tamaño variado) e hiperlobulación, con disposición aislada o en pequeños agregados.
 - Hierro de depósito en siderófagos ausente o disminuido.
 - Fibrosis de inicio (habitualmente perisinusoidal) aproximadamente en un 10-20% de los casos.
 - Eritrosis secundaria: espacios paratrabeculares habitualmente no obliterados, nidos eritroblásticos habitualmente no confluentes, MK de aspecto normal, ausencia de fibrosis, presencia de depósitos de hierro.
2. **Fase gastada - mielofibrosis postpolicitémica**
 - Reducción del volumen y número de nidos eritroides.
 - Desviación acentuada a la izquierda en granulocitos.
 - MK anómalos en pequeños agregados.
 - Fibrosis reticulínica perisinusoidal inicial que luego se extiende al resto de la MO. Finalmente fibrosis colágena y reducción de la celularidad (hallazgos similares a MFP) y evolución a mielesclerosis.
 - Presencia de hemosiderina.
 - Pueden hallarse blastos CD34+ hasta un 10%.

2.5.2 Alteraciones moleculares y genéticas (ver en el capítulo de NMPCC 1.2 y 1.3)

2.6. Factores de riesgo

A. Factores de riesgo para sobrevida

- La mediana de sobrevida es de 18,9 años, y asciende a 24 años en los pacientes menores de 60 años.

- La edad avanzada, la leucocitosis mayor de $13 \times 10^9/L$, la leucocitosis progresiva, cariotipo anormal y el antecedente de evento trombótico son factores de pronóstico adverso.

B. Factores de riesgo para transformación a LMA o fibrosis

- El riesgo de transformación leucémica es de 2.3% a 10 años y 5.5% a 15 años. Los factores de riesgo incluyen edad avanzada, leucocitosis $> 15 \times 10^9/L$, cariotipo anormal, tratamiento previo con pipobroman y fósforo radiactivo.
- El grado de fibrosis al diagnóstico, la edad avanzada, una mayor duración de la enfermedad, leucocitosis $> 15 \times 10^9/L$ y una carga alélica de JAK2V617F mayor a 50% han sido relacionados con mayor transformación a fibrosis.

C. Factores de riesgo para trombosis y sangrado

- Los factores de riesgo para trombosis arterial incluyen edad mayor de 60 años, trombosis previa, factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión arterial y diabetes) y leucocitosis mayor a $11 \times 10^9/L$.
- Actualmente sólo se consideran la edad mayor a 60 años y la historia de trombosis previa para clasificar a los pacientes en bajo riesgo (ninguno de los dos presentes) y alto riesgo (uno o ambos factores de riesgo presentes).
- El factor de riesgo para sangrado es el recuento plaquetario mayor a $1000 \times 10^9/L$ asociado a síndrome de von Willebrand adquirido.

2.7. Tratamiento Objetivos del tratamiento

Objetivos del tratamiento

- Prevenir las complicaciones tromboticas y hemorrágicas.
- Minimizar el riesgo de transformación a LA y/o fibrosis.
- Control de síntomas

Se recomienda la corrección de los factores de riesgo cardiovascular en todos los pacientes (C1): cese del hábito de fumar, control del peso, de presión arterial y de la glucemia, uso de estatinas en caso de dislipidemias, estableciendo un plan de ejercicios físicos acorde a la edad y función cardiovascular.

Tabla 6. Tratamiento adaptado al riesgo

Riesgo	Tratamiento
Bajo riesgo (edad < 60 años, sin historia de trombosis)	Dosis baja de AAS* + flebotomía**
Alto riesgo (edad ≥ 60 años y/o presencia de historia de trombosis)	Dosis baja de AAS* + flebotomía + citorreducción: HU o IFN ***

*Se recomienda evaluar actividad cofactor de ristocetina en casos de trombocitosis $>1000 \times 10^9/L$ previo al uso de AAS para descartar síndrome de von Willebrand adquirido.

**Valorar citorreducción en los pacientes de bajo riesgos si: pobre tolerancia a flebotomía, leucocitosis progresiva, trombocitosis extrema, esplenomegalia sintomática o progresiva, persistencia de síntomas.

***En menores de 60 años considerar el uso de IFN como opción a la HU.

A. Flebotomía en PV (C1)

- Mantener un Hto $< 45\%$ reduce las muertes por eventos cardiovasculares y trombosis mayores.
- Se comienza con 250 a 500 ml día con reposición de volumen con solución fisiológica con una frecuencia que depende de la situación clínica del paciente.
- El desarrollo de ferropenia no debe ser corregida. En caso de síntomas severos se sugiere citorreducción. (C2A)

B. Antiagregación (C1)

- Todos los pacientes deben recibir dosis bajas de AAS (80-100 mg/día) para prevención y tratamiento de trombosis arteriales. En casos de alto riesgo de trombosis por presencia de FRCV no controlados, se recomiendan duplicar la dosis de aspirina a 100 mg cada 12 hs (C2A).
- El uso de otros antiagregantes como las tienopiridinas (clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) no es aconsejado, excepto en alergia o intolerancia a la AAS; no hay estudios que confirmen la seguridad y eficacia de las mismas.
- En caso de efectos adversos gastrointestinales por la AAS, se demostró que es mejor su uso combinado con inhibidor de bomba de protones que cambiar por clopidogrel.

C. Citorreducción: 1era línea**1) HU (C1)**

La dosis de inicio aconsejada es de 15 a 20 mg/kg/día regulando la dosis de mantenimiento según el hemograma (0.5-1 g/d). Controlar cada 2 semanas en los primeros 2 meses, luego en forma mensual y cada 3 meses cuando se alcanza la dosis estable.

Los efectos adversos son leves y están relacionados principalmente a mielosupresión, trastornos gastrointestinales, lesiones cutáneas y úlceras orales y en miembros inferiores. Tiene bajo riesgo mutagénico.

Resistencia/Intolerancia a la HU en PV

Criterios: Después de al menos 3 meses de tratamiento con dosis de 2 g/d o la máxima dosis tolerada:

1. Necesidad de flebotomía inaceptablemente frecuente para mantener Hto < 45%.
2. Mieloproliferación no controlada, plaquetas > 400 x 10⁹/L y leucocitos > 10 x 10⁹/L
3. Fracaso para reducir la esplenomegalia masiva* en más de un 50% medido por palpación,
4. Falla para aliviar los síntomas relacionados a la esplenomegalia.

Recuento absoluto de neutrófilos < 1,0 x 10⁹/L o recuento de plaquetas < 100 x 10⁹/L o Hb < 10g/dl, a la dosis mínima de HU requerida para lograr una respuesta completa o parcial clínico hematológica.

5. Trombosis o hemorragia relacionada a la enfermedad a pesar del tratamiento.
6. Presencias de úlceras u otras toxicidades no hematológicas relacionadas a HU, tales como manifestaciones mucocutáneas, síntomas gastrointestinales, neumonitis o fiebre con cualquier dosis de HU.
7. Falla en el control de los síntomas relacionados a la enfermedad.

*Esplenomegalia > a 10 cm debajo del margen costal.

2) Interferón (C1)

Se recomienda como primera línea en pacientes < 60 años (C2A).

Puede utilizarse el IFN- α convencional o las formas pegiladas (peg-IFN- α 2a, peg-IFN- α 2b y ropeg-IFN), que tienen menos efectos adversos y son de aplicación semanal o quincenal.

El peg-IFN induce remisión hematológica, reduce la esplenomegalia, disminuye el prurito y reduce la carga alélica logrando niveles indetectables (10-14% de los pacientes). Aún no hay estudios que demuestren la relevancia clínica de lograr respuesta molecular. No se encuentran disponibles en Argentina por el momento. Dosis subcutánea (se debe premedicar una hora antes de la administración SC con paracetamol o ibuprofeno):

- IFN- α convencional: 3 MU tres veces por semana.
- peg-INF- α 2a: 45 a 90 mcg por semana pudiendo aumentarse hasta 180 mcg por semana.

- peg INF- α 2b: 40 a 80 mcg por semana.

Efectos colaterales: enfermedades autoinmunes, depresión, síndrome gripal y enfermedades oculares. La tasa de suspensión de tratamiento por intolerancia es de 20-22%.

Formas de presentación:

1. INF- α 2a recombinante en frascos ampollas o jeringas de 3 - 4,5 - 9 y 18 MU de UI.
2. PEG-INF- α 2a en jeringa prellenada de 180 mcg de 1 ml.
3. PEG-INF- α 2b en jeringa prellenada de 80 mcg de 1 ml.

D. Citorreducción 2da línea:

En caso de intolerancia o resistencia a primera línea las opciones son:

- IFN o HU según cual haya sido utilizada en primera línea. (C1)
- Ruxolitinib (C1): aprobado por ANMAT para PV intolerante o resistente a HU. Dosis recomendada: 10 mg cada 12 hs.
- Busulfán: efectiva y con tasa de transformación leucémica de 3.5% que se asume como riesgo intrínseco de la enfermedad. Se ha utilizado en casos de PV resistente a HU con RHC 80% y 1/3 de pacientes con remisión molecular. Dosis: 4 mg/d durante 15 días y controlar con laboratorio dado que produce mielosupresión.
- Fosforo radioactivo y clorambucilo pueden utilizarse en pacientes añosos. Están relacionados con aumento de la tasa de transformación leucémica a largo plazo.

E. Manejo de los síntomas: tratamiento del prurito

- **Medidas no farmacológicas:** evitar los factores precipitantes, como la piel seca y realizar control de la temperatura ambiente y del agua utilizada para bañarse.
- **Medidas farmacológicas:**
 1. Antihistamínicos bloqueantes H1 y H2: difenhidramina, ciproheptadina, hidroxicina, fenoxifenadina, terfenadina.
 2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: tasa de respuesta de hasta 50%: paroxetina 20 mg/día.
 3. Ruxolitinib.
 4. IFN.
 5. PUVA (*psoralen ultraviolet light A*).

Bibliografía

- Kremyanskaya, Mascarnhas, Hoffman. Why does my patient have erythrocytosis? *Hematol Oncol Clin N Am.* 2012; 26: 267-283.
- Kiladjian J-J, Chevret S, Dosquet C et al. Treatment of Polycythemia Vera with Hydroxyurea and Pipobroman: Final Results of a Randomized Trial Initiated in 1980. *J Clin Oncol.* 2011; 29:3907- 3913.
- Kornblihtt LI, Vassallu PS, Heller P, Molinas FC. Diez Años de Experiencia con Anagrelide en el Tratamiento de la TE. *Medicina.* 2002; 62:231-236.
- Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R et a. Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera. *NEJM.* 2013, 368:22-33.
- Passamonti F et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia.* 2010, 24(9):1574-1579.
- Tefferi A., Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia.* 2013, 27:1874-1881.
- Tefferi A, Pardanari A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review. *JAMA Oncology.* Abril 2015 (1).
- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia: 2015 update and Diagnosis, risk stratification and management. *Am Journal of Haematology.* 2015 (90): 2.
- Vanucchi A et al. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. *N Engl J Med.* 2015; 372:426-435.
- Vanucchi A. How I treat Polycythemia Vera. *Blood.* 2014 (124), 22.

3. Trombocitemia esencial

3.1 Definición

- NMPC, caracterizada por trombocitosis persistente e hiperplasia megacariocítica, en MO. Curso clínico relativamente benigno.
- Complicaciones trombóticas (15-25%), (arteriales más frecuentes (60-70%) que las venosas); y/o trastornos hemorrágicos.
- Riesgo de transformación a MF-post TE (4-8% a 10 años), y en menor frecuencia de evolución a MDS y LMA.
- Mediana edad 50 a 60 años, sin predilección de sexo, con 20% de casos diagnosticados a los 30 años, con predominio en las mujeres (2:1).
- Incidencia anual de 0.21-2.27 /100.000 personas.

3.2 Manifestaciones clínicas

- Hallazgo en hemograma de rutina en paciente asintomático (50%).
- Síntomas vasomotores por obstrucción de la microcirculación (23-43%).
- Trombosis y/o hemorragia al diagnóstico (11 a 25%).
- Esplenomegalia moderada (10%) y/o hepatomegalia (10-15%).
- Síntomas constitucionales: fatiga, pérdida de peso, sudoración nocturna (poco frecuente).
- Prurito, y cefalea.

3.3 Criterios diagnósticos

OMS 2016

CRITERIOS MAYORES
1) Recuento plaquetario sostenido > 450 x 10 ⁹ /L
2) BMO: proliferación predominante de MK con aumento de formas grandes, morfología madura y núcleos hiperlobulados, con celularidad normal o ligeramente aumentada de las series granulocítica y eritroide y rara vez aumento de fibras de reticulina (grado 1).
3) No debe reunir criterios de la OMS para LMC BCR-ABL +, PV, MFP, SMD o cualquier otra neoplasia mieloide.
4) Demostración de la mutación <i>JAK2V617F</i> , <i>CALR</i> o <i>MPL W515L/K</i>
CRITERIO MENOR
1) Presencia de un marcador clonal o ausencia de trombocitosis reactiva.
DIAGNÓSTICO: se deben cumplir los cuatro criterios mayores, o tres mayores y uno menor.

3.4 Diagnósticos diferenciales

Tabla 7. Causas de trombocitosis

PRIMARIAS	REACTIVAS
TE PV MF manifiesta Fase prefibrótica de MF LMC SMD (5q-) ARSA-T Trombocitosis hereditaria	Infecciones agudas y crónicas (TBC-neumonía) Injuria tisular (IAM, pancreatitis, post estado quirúrgico particularmente cirugía ortopédica, quemaduras) Procesos inflamatorios crónicos Enfermedad inflamatoria intestinal, celiacía Colagenopatía-Vasculitis Anemia hemolítica Trombocitosis de rebote (post QT o PTI) Hemorragia - Ferropenia y su corrección Post- esplenectomía Neoplasias (tumores sólidos, linfomas) Drogas: vincristina, epinefrina, ATRA Citoquinas - Factores de crecimiento Insuficiencia renal - Síndrome nefrótico Ejercicio extremo Deficiencia de B12 Supresión de la adicción alcohólica

3.5 Anatomía patológica de MO - Diagnóstico histopatológico

La celularidad es normal o moderadamente hipercelular.

- Patrón histoarquitectural general conservado.
- MK: de tamaño grande o gigante, de ubicación centromedular en nidos laxos o dispersos, Citoplasma abundante, núcleos con hiperlobulaciones.
- Serie mieloide y eritroide en número normal o levemente incrementado.
- Fibras reticulínicas con patrón normal o mínimamente incrementadas (el incremento significativo aleja el diagnóstico de TE), hasta un 3% puede tener fibrosis mínima, y una terapéutica previa pueda inducir la fibrosis.
- Presencia de hemosiderina en un 40-70% de los casos.
- No se observan blastos ni alteraciones displásicas de la serie granulocítica y la hematopoyesis extra-medular es rara.

3.6 Alteraciones moleculares y genéticas (ver capítulo de NMPCC. 1.2 y 1.3)

3.7 Factores de riesgo de hemorragia y trombosis

Determinar los factores de riesgo que contribuyen a las complicaciones hemorrágicas y trombóticas para orientar las conductas terapéuticas.

Factores de riesgo de hemorragia

Alto recuento plaquetario: recuentos $> 1.000 \times 10^9/L$, el riesgo aumenta exponencialmente por encima de dicho valor.

Presencia de trastorno de von Willebrand adquirido. Generalmente se asocia a valores elevados de plaquetas, aunque puede presentarse en pacientes con recuentos inferiores a $1.000 \times 10^9/L$. Se recomienda estudiar en pacientes con manifestaciones hemorrágicas.

Factores de riesgo de trombosis

Se recomienda estratificar a los pacientes según el índice R-IPSET revisado (*Revised International Prognostic Score for Thrombosis in Essential Thrombocythemia*), que considera:

Edad, trombosis previa, y presencia de Jak-2, para la categorización en los siguientes grupos de riesgo:

Tabla 8. Índice R-IPSET

Riesgo muy bajo	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
< 60 años Sin trombosis previa JAK 2 NEG	< 60 años Sin trombosis previa JAK 2 POS	> 60 años Sin trombosis previa JAK 2 NEG	> 60 años Sin trombosis previa JAK 2 NEG

El índice IPSET considera también la presencia de FRCV como factor de riesgo, que se utiliza en la adecuación de la conducta terapéutica (ver tratamiento). Si bien la leucocitosis ha demostrado ser un factor de riesgo para eventos trombóticos en TE, así como un factor adverso asociado a mortalidad, no constituyó un factor independiente para ser incluido en el índice IPSET.

3.8 Tratamiento

3.8.1. Objetivos del tratamiento:

- Controlar síntomas.
- Resolver los trastornos de la microcirculación.
- Prevenir las complicaciones trombóticas y hemorrágicas. Po

El tratamiento debe adecuarse de acuerdo a los síntomas, riesgo de hemorragia y riesgo trombótico de cada paciente.

3.8.1.1. Control de síntomas / Trastornos de la microcirculación

Independientemente del riesgo de trombosis, se sugieren las siguientes conductas terapéuticas para el control sintomático:

- Paciente con esplenomegalia sintomática / Síntomas constitucionales: tratamiento citorreductor.
- Síntomas asociados a trastornos de la microcirculación: tratamiento antiagregante - Evaluar citorreducción en caso de no presentar respuesta.

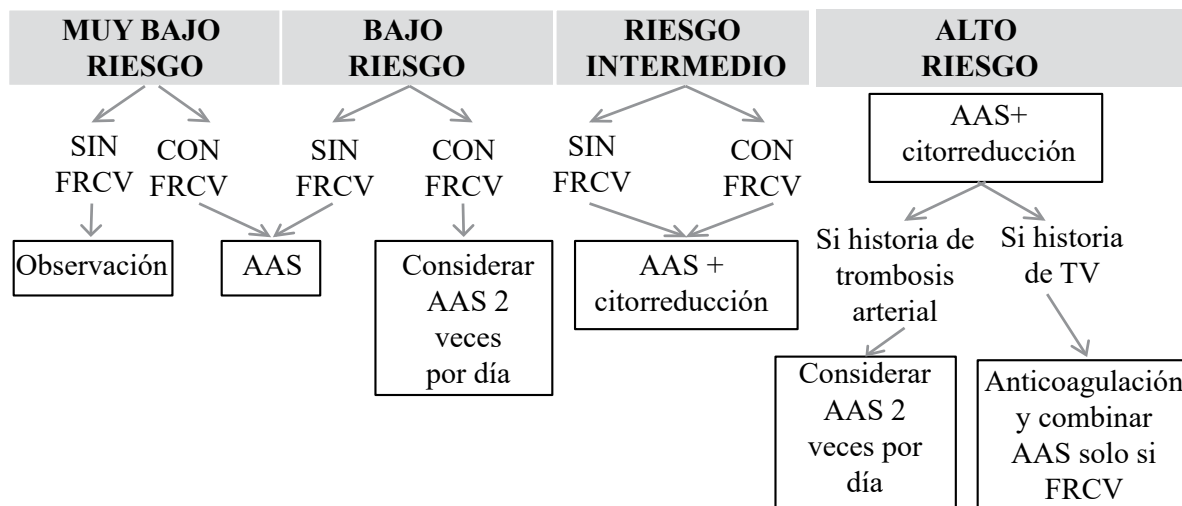
3.8.1.2. Tratamiento / prevención de las manifestaciones hemorrágicas

- Se sugiere iniciar tratamiento citorreductor en pacientes con manifestaciones hemorrágicas asociadas a trastorno de von Willebrand adquirido.
- No se recomienda tratamiento citorreductor basado solo en el recuento de plaquetas.
- Se recomiendan pautas de alarma y observación cercana al iniciar tratamiento antiagregante en pacientes con recuentos de plaquetas > 1.000 x 10⁹/L.

3.8.1.3. Prevención de las complicaciones trombóticas

- Se recomienda el control estricto de todos los FRCV.

De acuerdo al índice de riesgo IPSET y la presencia de FRCV, se recomiendan las siguientes conductas terapéuticas (A2):



3.8.2. Tratamiento citorreductor (ver Citorreducción en PV)

- El logro de cifras de plaquetas por debajo de $400 \times 10^9/\text{mm}^3$ y de leucocitos menor a $10 \times 10^9/\text{L}$ se define como respuesta hematológica completa. Sin embargo en los trabajos que demuestran el beneficio de la citorreducción con hidroxiurea el objetivo fue recuento de plaquetas debajo de $600 \times 10^9/\text{mm}^3$ por lo que este es un objetivo razonable en la práctica clínica diaria (C2A).
- Valorar también terapia citorreductora en casos de:
 - leucocitosis progresiva
 - esplenomegalia progresiva o sintomática

En intolerancia o resistencia a la HU o INF podría plantearse el uso de anagrelide (C2A) que demostró no inferioridad comparado con hidroxiurea. Como en algunos trabajos se lo asocia a aumento del riesgo de trombosis arterial, hemorragia severa y transformación a MF especialmente en pacientes JAK2 positivos, su uso se reserva a casos con fallo a otras terapias. Dosis inicial: 0.5 mg cada 12 hs por 7 días y luego aumentar 0.5 mg por día por semana hasta lograr respuesta. Evitar dosis mayores de 4 mg/día.

Efectos colaterales: palpitaciones, cefaleas, edemas por aumento de la permeabilidad vascular, disnea e insuficiencia cardíaca congestiva, fatiga, náuseas, diarrea, mareos, inestabilidad y algunos casos de alucinaciones.

Es necesario el monitoreo de la función cardíaca y está contraindicado en pacientes con disminución de la fracción de eyección del VI menor del 50%. Forma de presentación: cápsulas de 0,5 y 1 mg en envases x 100.

Bibliografía

- Passamonti F, Thiele J, Girodon F. A prognostic model in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on myelofibrosis research and treatment *Blood*. 2012;120:1197-1201.
- Tefferi, A, and Tiziano Barbui. Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera: Focus on Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(9):1283-1293.
- William Vainchenker, Stefan N. Constantinescu, Isabelle Plo Recent advances in understanding myelofibrosis and essential thrombocythemia. *APR*. 2016.
- Rumi E, Pietra D, Ferretti V. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood*. 2014;123:1544-51.
- Cabagnols X, Defour JP, Ugo V. Differential association of calreticulin type 1 and type 2 mutations with myelofibrosis and essential thrombocythemia: relevance for disease evolution. *Leukemia*. 2015; 29(1): 249-52.
- Carobbio A, Thiele J, Passamonti F. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood*. 2011; 117:5857-9.
- Bertozzi I, MD, Peroni E. Thrombotic risk correlates with mutational status in true ET. 2016.
- Barbui T, Finazzi G, Carobbio A. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012; 120 (26):5128-33.

4. Mielofibrosis primaria

4.1 Definición

- La MFP (MFP) es una enfermedad clonal de la célula madre progenitora hematopoyética caracterizada por fibrosis progresiva de la MO y desarrollo de hematopoyesis extramedular, considerada actualmente como una enfermedad oncoinflamatoria.

4.2 Diagnóstico

Ante la sospecha de un cuadro de MF por la historia clínica, examen físico y hemograma, se deberán efectuar los siguientes estudios diagnósticos y complementarios:

- FSP: característico cuadro leucoeritroblástico y dacriocitos.
- BMO:
 - Inmunofenotipo por citometría de flujo.
 - Estudio citogenético.
 - Estudio molecular para mutación de *BCR/ABL* y *JAK2 V617*, si negativos: *CALR* y *MPL*, de manera secuencial.
- Estudio de mutaciones no conductoras (especialmente *ASXL1*; *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *U2AF1*) en caso de dificultad diagnóstica y/o, en caso de ser necesario, para precisar mejor el pronóstico.
- Química que incluya LDH.

4.2.1 Criterios para el diagnóstico de MFP

- Los criterios de la OMS 2016 son los recomendados para el diagnóstico de MF en estadio pre-fibrótico o en fibrosis ya establecida.

A) Criterios diagnósticos OMS 2016 MF en estadio *prefibrótico* (Tabla 9)

Criterios mayores (deben cumplirse todos)
1. Proliferación y atipia de MK, sin fibrosis de reticulina > grado 1, acompañado por aumento de la celularidad ajustada a edad de MO. Proliferación granulocítica y frecuentemente, disminución de la eritropoyesis.
2. No cumplir criterios WHO para LMC, PV, LMC, SMD u otra neoplasia mieloide.
3. Presencia de mutación <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> o <i>MPL</i> o en ausencia de estas mutaciones*, presencia de otro marcador clonal, o ausencia de fibrosis reticulínica menor reactiva en MO**.
Criterios menores (debe cumplirse al menos 1 de ellos)
a. Anemia no atribuible a otra comorbilidad
b. Leucocitosis > 11 x 10 ⁹ /L, con ausencia de blastos en SP
c. Esplenomegalia palpable
d. LDH elevada.

*La búsqueda de las mutaciones acompañantes más frecuentes son de ayuda para determinar la naturaleza clonal de la enfermedad. *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*,

**Secundaria a infección, enfermedad autoinmune u otra condición inflamatoria, leucemia de células vellosas u otra neoplasia linfóide, cáncer; MTS o mielopatías tóxicas crónicas.

B) Criterios diagnósticos OMS 2016 MF “Manifiesta” o establecida (Tabla 10)

Criterios mayores (deben cumplirse todos)
1. Presencia de proliferación y atipia de MK, acompañada de fibrosis de reticulina o fibrosis colágena grado 2 o 3.

2. No cumplir criterios WHO para LMC, PV, LMC, SMD u otra neoplasia mieloide.
3. Presencia de mutación <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> o <i>MPL</i> o en ausencia de estas mutaciones presencia de otro marcador clonal*, o ausencia de fibrosis reticulínica menor reactiva en MO**.
Criterios menores (debe cumplirse al menos 1 de ellos)
a. Anemia no atribuible a otra comorbilidad
b. Leucocitosis > 11 x 10 ⁹ /L
c. Esplenomegalia palpable
d. LDH elevada (sobre el límite máximo del valor institucional de referencia)
e. Leucoeritroblastosis

*La búsqueda de las mutaciones acompañantes más frecuentes son de ayuda para determinar la naturaleza clonal de la enfermedad. *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*

**Secundaria a infección, enfermedad autoinmune u otra condición inflamatoria, leucemia de células vellosas u otra neoplasia linfóide, cáncer, MTS o mielopatías tóxicas crónicas.

C) Criterios diagnósticos de fase acelerada y crisis blástica

El hallazgo de 10-19% de blastos en SP o MO define la fase acelerada de la MF. La crisis blástica se define por el hallazgo de $\geq 20\%$ de blastos.

D) Criterios diagnósticos de MF post PV o TE (IWG-MRT 2008)

Requeridos

- Documentación de diagnóstico previo de PV o TE.
- Fibrosis en médula ósea grado 2-3.

Adicionales (al menos 2)

- Anemia (disminución del valor Hb ≥ 2 g/dL) o en PV sostenida ausencia de requerimiento de flebotomía en ausencia de tratamiento citorreductor.
- Leucoeritroblastosis.
- Esplenomegalia en aumento ≥ 5 cm o aparición de nueva esplenomegalia palpable.
- Síntomas constitucionales (pérdida de peso $>10\%$ en 6 meses, sudoración nocturna, o fiebre no explicada ($>37,5$ °C)).
- Aumento de LDH (post TE).

4.2.2. Biopsia de MO: Diagnóstico anatómo-patológico MFP estadio prefibrótico

- Hiper celularidad con proliferación neutrofílica.
- Disminución frecuente de la eritropoyesis con desviación a izquierda.
- Proliferación megacariocítica con atipias:
 - Alteración topográfica: localización paratrabecular.
 - Tamaño variable de pequeño a grande.
 - Relación núcleo citoplasmática aumentada, con anomalías de la lobulación nuclear, núcleos en “nube o globo”, hipercromasia, núcleos desnudos, aspecto pleomórfico, bizarro.
 - Distribución en nidos densos.
- 25% de los pacientes presentan nódulos linfoides.
- Fibrosis reticulínica mínima o ausente (grado 0 y 1).
- CD34: aumento de la angiogénesis, pero no aumento significativo de blastos ($<10\%$).

Diagnóstico diferencial con TE

TE: normocelular, MK de tamaño aumentado, con citoplasma abundante y lobulaciones nucleares profundas. Distribuidos en forma dispersa y en nidos laxos.

MFP estadio fibrótico

- Hiper, normo o hipocelular.
- Proliferación megacariocítica predominante, prominente con atipías:
- Nidos densos y compactos, anomalías de lobulación nuclear en “nube o globo”, hiper cromasia, aumento de la relación núcleo citoplasmática, núcleos desnudos. Islas de hemopoiesis separadas por tejido conectivo o adiposo.
- Neoformación ósea. Osteoesclerosis.
- Fibrosis reticulínica (grado 2 y 3) y colágena.
- Dilatación sinusoidal con hemopoiesis intraluminal.
- En casos de diagnóstico previo de MFP, la presencia de 10% a 19% de blastos, o de nidos de células CD34+, indica fase acelerada y la presencia $\geq 20\%$ de blastos significa transformación a LA.
- MK más atípicos con variaciones de tamaño, hipolobulados, hiper cromáticos. Nidos densos.

Tabla 11. Graduación de la MF (adaptada de un consenso de expertos europeos)

Grado	Descripción
	Dispersas líneas de retículo sin intersecciones ni entrecruzamientos. Corresponde a médula ósea normal.
MF-0	Líneas dispersas de retículo sin intersecciones ni entrecruzamientos. Corresponde a MO normal.
	Incremento difuso y denso de las fibras de reticulina con extensas entrecruzamientos, ocasionalmente con focos de haces gruesos, de colágenos y/o asociados a osteoesclerosis focal.
MF-1	Redes no compactas de reticulina, con varios entrecruzamientos, especialmente en áreas perivasculares.
MF-2	Incremento difuso y denso de las fibras de reticulina con entrecruzamientos extensos, ocasionalmente con focos de haces gruesos de colágeno y/o asociados a osteoesclerosis focal.
MF-3	Incremento difuso y denso de las fibras de reticulina con entrecruzamientos abundantes con bandas de colágeno gruesas, asociadas frecuentemente con osteoesclerosis significativa.

Tabla 12. Graduación semicuantitativa del colágeno

(en casos de fibrosis reticulínica grado 2 y 3 se recomienda establecer gradación del colágeno)

Grado	Descripción
MF-0	Colágeno sólo perivascular. Corresponde a MO normal.
MF-1	Colágeno focal paratrabecular o central sin formación de redes de conexión.
MF-2	Depósitos de colágeno paratrabecular o central con redes focales de conexión o aposición difusa paratrabecular del colágeno.
MF-3	Redes difusas de conexión de colágeno en más del 30% de los espacios medulares.

Tabla 13. Graduación semicuantitativa de la osteoesclerosis

Grado	Descripción
MF-0	Trabéculas óseas regulares.
MF-1	Neoformación ósea trabecular por aposición.
MF-2	Neoformación ósea difusa paratrabecular con engrosamiento trabecular e interconexiones focales.
MF-3	Interconexiones trabeculares óseas extensas de neoformación ósea con disminución de los espacios medulares.

4.3. Pronóstico

- La MFP es la NMP de peor pronóstico, con una expectativa de vida estimada entre 5-7 años, aunque excede los 10 años en pacientes jóvenes con factores pronósticos favorables.
- Existen múltiples escalas pronósticas que están vigentes. Se sugiere utilizar aquellas más refinadas (las que incorporan datos de mutaciones adicionales) en los pacientes que sean categorizados en el riesgo intermedio y el trasplante sea una posibilidad terapéutica.
- El IPSS fue diseñado para ser aplicado al diagnóstico. El DIPSS y DIPSS plus permiten predecir sobrevida en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. Estas 3 escalas pronósticas fueron diseñadas para pacientes con MFP, aunque suelen utilizarse indistintamente en MFP y MF secundaria. La ventaja de estas escalas es que utilizan variables sencillas y que suelen estar disponibles en la práctica habitual.
 - MYSEC (2017) fue específicamente diseñada para MF secundaria.
 - MIPSS70 fue diseñada para pacientes menores de 70 años e integra datos clínicos, citogenéticos y moleculares. Resulta de utilidad para decidir trasplante.
 - GIPSS está basada absolutamente en variables genéticas (cariotipo, ausencia de *CALR* tipo 1 y presencia de mutaciones en *ASXL1*, *SRSF2*, o *U2AF1* Q157).

4.3.1 Escalas de valoración pronósticas en MF

Tabla 14. Índices pronósticos en MF

VARIABLE	IPSS	DIPSS	DIPSS	MYSEC	MIPSS70	GIPSS
Edad > 65 años.	1	1	1	0.15 pts x c/año	-	-
Síntomas constitucionales (sudoración nocturna, fiebre, pérdida de peso).	1	1	1	1	1	-
Hb < 10 g/dL	1	2	2	2 (Hb<11)	1	-
Recuento de leucocitos > 25000/μl.	1	1	1	-	2	-
Blastos en SP >1%.	1	1	1	2 (>2%)	1	-
Recuento plaquetario < 100 x 10 ⁹ /L	-	-	1	1 (<150000)	2	-
Requerimiento transfusional de GR	-	-	1	-	-	-
Cariotipo desfavorable (+8,-7/7q, i(17q), inv(3),-5/5q-,12p-, rearrreglos 11q23 o cariotipo complejo)*	-	-	1	-	-	1
Fibrosis>1				-	1	-
Ausencia CALR tipo1				2	1	1
HMR				-	1	-
>1 mutaciones HMR				-	2	-
Cariotipo de muy alto riesgo**						1
ASXL1, SRSF2 o U2AF1 Q157						1

HMR (high molecular risk) indica presencia de algunas de las siguientes mutaciones: *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, or *IDH1/2*.

*Cariotipo desfavorable definido para el DIPSS plus.

**Cariotipo de muy alto riesgo: alteraciones aisladas/múltiples de -7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q-/11q23, +21, u otras trisomías autosómicas, sin incluir a +8/+9; Cariotipo desfavorable: no incluido en favorable que es cariotipo normal o alteraciones aisladas de 13q-, +9, 20q-, traslocaciones/duplicaciones del cromosoma 1 o alteraciones de cromosoma sexual incluyendo -Y

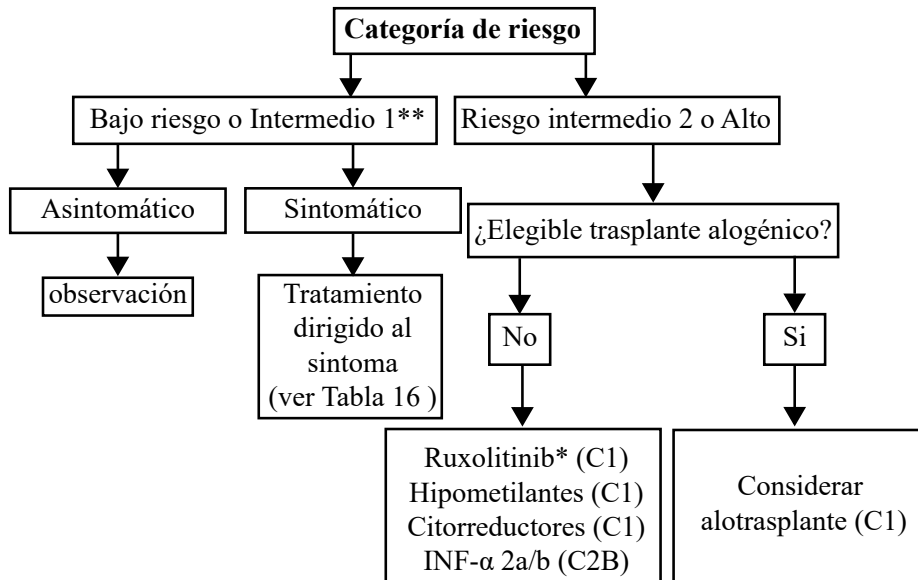
Tabla 15. Definición de riesgo según índice pronóstico

GRUPO DE RIESGO	IPSS		DIPSS		DIPSS Plus		MYSEC		MYPSS70		GIPSS	
	Pts	SV Md (años)	Pts	SV Md (años)	Pts	SV Md (años)	Pts	SV Md (años)	Pts	SV Md (años)	Pts	SV Md (años)
Bajo	0	11,3	0	NA	0	15,4	<11	NA	0-1	28	0	26
Inter-1	1	7,9	1 o 2	14,2	1	6,5	11-13	9.3	2-4	7	1	8
Inter-2	2	4,0	3 o 4	4	2 o 3	2,9	14-15	4.4	-	-	2	4.2
Alto	>3	2,3	5 o 6	1,5	≥ 4	1,3	>15	2	>4	2.3	>2	2

Pts: puntos; SV: sobrelvida; Md: mediana; Inter: intermedio; NA no alcanzado

4.4 Tratamiento

- Sólo el alotrasplante es potencialmente curativo.
- Las decisiones terapéuticas en MFP, especialmente en la indicación de trasplante alogénico de MO, deben estar basadas en el pronóstico individual determinado por las escalas de valoración pronóstica.
- Aunque estos índices no han sido validados para MF-PPV o MF- PTE, se sugiere que también sean utilizados en estos casos (C1).
- Se plantea el siguiente algoritmo de tratamiento:



**Esplenomegalia o síntomas constitucionales*

***En caso de mutaciones de alto riesgo en pacientes jóvenes realizar seguimiento estricto y considerar eventualmente alotrasplante.*

Tratamiento sintomático de la MF.

El tratamiento convencional de la MF está dirigido a los síntomas que presenta el paciente por lo que se detallan las opciones en la siguiente tabla.

Tabla 16. Tratamiento dirigido al síntoma en mielofibrosis

SÍNTOMA	TRATAMIENTO	DOSIS	% RESPUESTA	COMENTARIO
Anemia	EPO (C1) Darbapoyetina (C1)	10 000 UI 3 veces/sem 150 mg/sem	20-40%	Mayor eficacia si niveles séricos EPO <125 U/L Duplicar dosis si no eficaz tras 4-8 semana Suspender si no respuesta a 3 meses o aumento esplenomegalia
	Prednisona (C1)	15-30 mg/día		
	Nandrolona o (C1) Enantato testosterona (C1)	50 mg IM c/15-30 días 400-600 mg IM/semanal		Evaluar eficacia a 3-6 meses Evaluación prostática
	Danazol (C1)	600 mg/día		Monitorear toxicidad hepática
	Talidomida (C1)	50 mg/día		Combinar con bajas dosis deltisona (15-30 mg/d)
	Lenalidomida (C1) (si del 5 (q31))	10 mg/día x 21 de cada 28 días	20-40%	5 mg/día si plaquetas < 100x10 ⁹ /L. Combinar prednisona oral 15-30 mg/d
Esplenomegalia	Ruxolitinib (C1)	Ver más adelante		
	HU (C1)		40% (respuesta transitoria)	
	Radioterapia (C3)		Tasa de respuesta alta	Toxicidad hematológica severa
	Esplenectomía (C1)		En severas citopenias refractarias	Morbilidad 31-50% Mortalidad perioperatoria 9%
	Cladribine (C2B)	0,1 mg/kg/d x 7 días 5 mg/m ² x 5 días		
Síntomas constitucionales	Ruxolitinib (C1)	Ver más adelante		
Leucocitosis extrema/progresiva	HU	500 mg cada 12 hs, y se ajusta según respuesta		

Para el tratamiento de la anemia se recomienda comenzar con EPO, luego continuar con danazol y, en ausencia de respuesta, la combinación de danazol con metilprednisona y/o talidomida podría dar un mejor resultado.

Ruxolitinib (C1)

- R es un inhibidor potente y selectivo de las quinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2. No hay diferencia en la tasa de respuesta en pacientes JAK2V617F positivos o negativos por lo que su indicación es independiente del estado mutacional.

Indicaciones:

- R es tratamiento de elección en pacientes con MFP o post-PV/TE con esplenomegalia sintomática y/o síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna).

- No es una droga que se considere de elección para mejorar citopenias relacionadas a la MF.

Dosis:

- Iniciar el tratamiento en etapas más tempranas, generalmente permite utilizar mayores dosis y se tolera mejor.

Tabla 17. Dosis según recuento de plaquetas

Plaquetas	Dosis
>200 x 10 ⁹ / L	20 mg dos veces al día
entre 100 x 10 ⁹ / L y 200 x 10 ⁹ / L	15 mg dos veces al día
entre 50 x 10 ⁹ / L y 99 x 10 ⁹ / L	5 mg dos veces al día *
< 50 x 10 ⁹ / L	Evaluar riesgo beneficio

- *trombocitopenia basal entre 50 y 99 x10⁹ / L dosis inicial de 5 mg dos veces al día.
- control hemograma semanal.
- si recuento de plaquetas estable, aumentar la dosis de a 5 mg cada 4 semanas hasta alcanzar 10 mg dos veces al día (la mayoría de los pacientes alcanzan esta dosis).

Eventos adversos (EA) hematológicos

- Son frecuentes
- Se recomienda control de hemograma cada 2 semanas al inicio del tratamiento
- La anemia puede ser pronunciada en los primeros 2 a 3 meses de tratamiento. Se puede tratar con ajuste de dosis de R, EPO, danazol o talidomida. Sin embargo, como la respuesta a estas drogas adicionales no es rápida, y generalmente la anemia es más pronunciada los primeros 3 meses y tiende a mejorar, también puede tratarse con transfusiones. La trombocitopenia es indicación de ajuste de dosis.

Tabla 18. Reducciones de dosis recomendadas en trombocitopenia

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/12hs	5 mg c/12 hs
>125 x10 ⁹ /L	No se requiere reducción de dosis				
<125 x10 ⁹ /L	20 c/12 hs	15 c/12 hs	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
75 - <100 x10 ⁹ /L	10 c/12 hs	10 c/12 hs	10 c/12 hs	Sin cambios	Sin cambios
50 - 75 x10 ⁹ /L	5 c/12 hs	5 c/12 hs	5 c/12 hs	5 c/12 hs	Sin cambios
<50 x10 ⁹ /L	Considerar interrumpir la administración de la dosis				

Eventos adversos no hematológicos:

En general son bien tolerados y no motivan reducción de dosis ni suspensión del tratamiento.

- Fatiga, diarrea, edemas, equimosis, disnea, mareos, vómitos, artralgia y dolor abdominal.
- Infecciones (urinarias, respiratorias), reactivación de HBsAg, herpes zoster y TBC. En caso de herpes a repetición, antecedentes reciente de herpes zoster considerar profilaxis secundaria. No se recomienda la profilaxis antiviral primaria.

Cáncer de piel, LNH de alto grado (el antecedente de Ca de piel o LNH no es una contraindicación para su uso, pero se recomienda su control cercano).

Duración del tratamiento: se recomienda continuar mientras exista un beneficio clínico.

Ajustes de dosis en situaciones clínicas especiales:**Interacciones medicamentosas:**

R es metabolizado por CYP3A4 y CYP2C9. Los medicamentos que inhiben estas enzimas pueden causar un aumento en la exposición y es necesario modificar dosis.

Cuando se administra R con inhibidores potentes de CYP3A4 o inhibidores duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (p.ej. fluconazol) se debe reducir la dosis de R aproximadamente un 50% y administrarse dos veces al día. Durante el tratamiento con un inhibidor potente de CYP3A4 o con inhibidores duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 se recomienda un control más frecuente (p.ej. dos veces a la semana) de los parámetros hematológicos y de los signos y síntomas clínicos de las reacciones adversas relacionadas con R.

Inhibidores potentes de CYP3A4: boceprevir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, ritonavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol.

Inhibidores leves o moderados de CYP3A4 (tales como, entre otros, ciprofloxacina, eritromicina, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidina). No se recomienda ajustar la dosis cuando se administra R junto con inhibidores leves o moderados de CYP3A4 (p.ej. eritromicina). Sin embargo, se debe controlar estrechamente a los pacientes para citopenias al iniciar el tratamiento con un inhibidor moderado de CYP3A4.

Insuficiencia renal:

En insuficiencia renal leve o moderada no requiere ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) se debe reducir aproximadamente un 50% la dosis inicial recomendada basada en el recuento de plaquetas para pacientes con MF y administrarse dos veces al día. Se debe controlar cuidadosamente la seguridad y la eficacia del tratamiento con ruxolitinib en estos pacientes. Existen datos limitados para determinar las mejores opciones de dosis para pacientes con ERA que están en hemodiálisis. Las simulaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas basadas en los datos disponibles en esta población sugieren que la dosis inicial para pacientes con MF con ERA que están en hemodiálisis es de una dosis única de 15- 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas en un intervalo de 12 horas, que se debe administrar después de la hemodiálisis y sólo en el día de la hemodiálisis. Para pacientes con MF con recuento de plaquetas entre 100.000/mm³ y 200.000/mm³ se recomienda una dosis única de 15 mg. Para pacientes con MF con recuento de plaquetas de >200.000/mm³ se recomienda una dosis única de 20 mg o dos dosis de 10 mg administradas en un intervalo de 12 horas. Las dosis siguientes (administración única o dos dosis de 10 mg en un intervalo de 12 horas) se deben administrar sólo los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con cualquier tipo de insuficiencia hepática se debe reducir aproximadamente un 50% la dosis inicial recomendada basada en el recuento de plaquetas y administrarse dos veces al día. Las dosis siguientes se deben ajustar en base a un control cuidadoso de la seguridad y la eficacia.

Suspensión del tratamiento:

- En el seguimiento algunos pacientes pueden presentar pérdida paulatina de respuesta. Se recomienda valorar aumento de dosis de ser posible y continuar tratamiento mientras el paciente presente algún tipo de beneficio clínico.
- Los síntomas relacionados con la enfermedad suelen reaparecer en el lapso de 1 semana de suspendido el R. Se recomienda disminuir la terapia lentamente durante 7 a 10 días (e incluir el uso de corticoides en algunos pacientes) en lugar de interrumpirla bruscamente.

Tratamiento combinado (C1)

Hay múltiples estudios, generalmente fase I o II, sobre ruxolitinib combinado con otras drogas (corticoides, INF, HU, danazol, EPO, hipometilantes e inmunomoduladores). Hasta el momento, no se recomienda su combinación en primera línea y queda reservado para casos de respuesta insuficiente, intolerancia o situaciones especiales.

Peg-IFN- α 2 a o 2b (C2B)

Mejoría de la proliferación (leucocitosis y trombocitosis) y retraso del crecimiento esplénico en estadios tempranos (ver dosis en capítulo PV tratamiento).

Hematopoyesis extramedular (metaplasia mieloide):

- Los sitios de compromiso más frecuente son: pulmón, con desarrollo de hipertensión pulmonar, masas paraespinales y compromiso óseo.
- El centellograma pulmonar con Tc es útil para el diagnóstico de hematopoyesis pulmonar.
- La radioterapia en dosis bajas (100-500 cGy) puede ser eficaz (C1).

Trasplante en MF: ver capítulo de trasplante de células madres hematopoyéticas

Tratamiento de la fase acelerada y/o crisis blástica:

Al margen de cuidados paliativos, la opción de tratamiento de la fase acelerada o crisis blástica es el uso de hipometilantes, con una tasa de respuesta baja. Si el paciente fuera candidato, se debería intentar el TALO. Otra opción de tratamiento en aquel paciente que se planea TALO, es un esquema de inducción clásico para LMA. No está demostrado que la combinación de HMT con R mejore las respuestas. Su combinación puede considerarse si al momento de la crisis blástica o fase acelerada, el paciente tiene esplenomegalia sintomática o síntomas severos asociados a la MF.

Bibliografía

- Passamonti F, Cervantes F, Vanucchi. 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(9): 1703-08.
- 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.
- 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; 31:2726-2731.
- Guglielmelli P, Lasho T, Rotunno G y col. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2017; 36:310-318.
- Tefferi A, Guglielmelli P, Nicolosi M y col. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary Myelofibrosis. *Leukemia.* 2018; 32:1631-1642.
- Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2018; 93: 1551-1560.
- Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J y col. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *NEJM* 2012; 366:700-807.
- Al-Ali H, Griesshammer H, le Coutre P y col. 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. *Haematol.* 2016; 101: 1065-1073.
- Harrison C, Vannucchi A, Kiladjian JJ. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia.* 2016, 30: 1701-1707.
- 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. *Journal of Hematology & Oncology.* 2017;10:55.
- Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J y col. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica.* 2015; 100: 479-488.
- Bose P, Verstovsek S. Management of Myelofibrosis-Related Cytopenias. *Curr Hematol Malig Rep.* 2018Jun;13(3):164-172.

- Barbui T, Tefferi A, Vannucchi A y col. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018; 32:1057-1069.
- Ianotto JC et al. IFN α -2a in myelofibrosis: a study by the FIM and GEM French cooperative groups. *BJH*. 2013;162:783-791.
- Claire N Harrison, Nicolaas Schaap, Alessandro M Vannucchi y col. Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *Lancet Haematol*. 2017;4(7):e317-e324.

5. Síndromes hipereosinofílicos

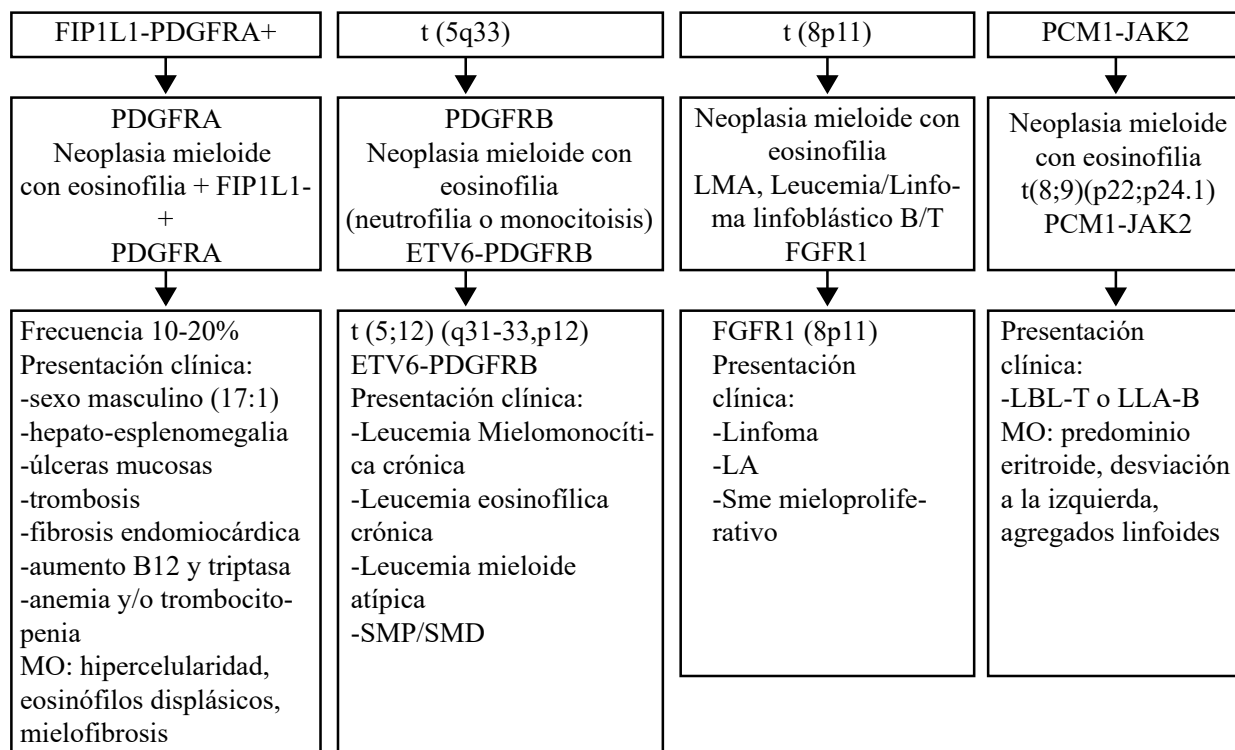
5.1 Definición

- Recuento de eosinófilos $\geq 1500/\text{mm}^3$, documentado en al menos 2 ocasiones o marcada eosinofilia tisular y manifestación clínica atribuible a eosinofilia.
- Eosinofilia: aumento de eosinófilos $> 500/\text{mm}^3$. Baja frecuencia (0,036 casos/100.000 personas/año).
- Es indispensable descartar causas secundarias al iniciar el estudio del paciente, como infecciones por parásitos, alergias, reacción a drogas, enfermedades del colágeno (Churg Strauss, Wegener, lupus), aspergilosis broncopulmonar alérgica o insuficiencia suprarrenal, entre otras. La hipereosinofilia produce inflamación, fibrosis tisular y trombosis por efecto citotóxico directo, reclutamiento y activación de otras células inflamatorias y liberación del contenido de sus gránulos, independientemente de la causa que la origine, afectando órganos críticos como corazón, pulmón, o sistema nervioso central.

5.2 Clasificación

De acuerdo a la clasificación de la WHO las neoplasias hematológicas que cursan con eosinofilia son:

- Neoplasias mieloproliferativas mieloides y linfoides con eosinofilia y anormalidades de *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* y *PCMI-JAK2*



- LEC, NOS (no especificada): anomalía genética o citogenética clonal ($>90\%$) o blastos $\geq 2\%$ en SP o $> 5\%$ en la MO, y $< 20\%$. Las mutaciones más frecuentes son +8, +15, del(5q), del(9), monosomía 7, isocromosoma 17q o cariotipo complejo. Las mutaciones en *ASXL1*, *TET2*, *DNMT3A* y *EZH2* también fueron reportadas.

Existen otras enfermedades hematológicas reconocidas por la OMS que presentan eosinofilia

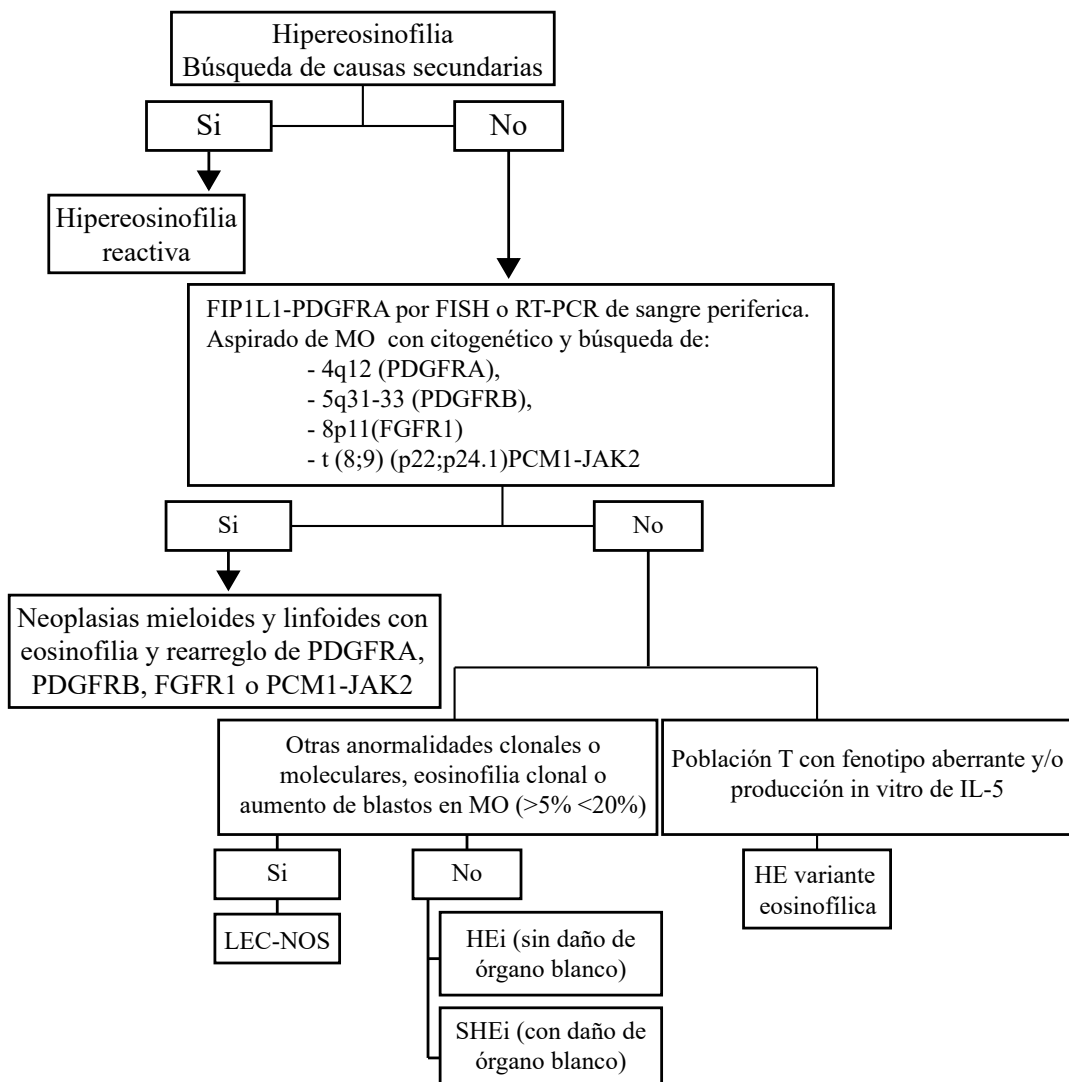
- Hipereosinofilia variante linfocítica: Rearreglo receptor T. Citometría flujo SP: linfocitos T CD3-CD4+, CD3+CD4-CD8- o CD3+CD4+CD7-. Ig E elevada. TARC y CCL-17 elevados.
- Síndrome hipereosinofílico idiopático e hipereosinofilia idiopática
- Linfomas T, incluyendo micosis fungoide y síndrome de Sézary

- Linfoma Hodgkin
- Linfoma/leucemia linfoblástica agudaPoLMA (inv(16), t(16;16), Fab M4Eo.
- MDS
- LMMC

5.3. Estudios diagnósticos de entidades específicas.

- BMO
- Estudio citogenético
- Estudio molecular: PCR para BCR-ABL
- FISH (delección locus CHIC2 en 4q12) o
- RT-PCR para FIP1L1-PDGFR no visible en CTG
 - En presencia de traslocación que comprometa cromosoma 5 (q31-33):
 - RT-PCR para ETV6-PDGFRB
 - Mutación KIT D816V (MO o SP)
- Otros estudios a solicitar: vitamina B12, triptasa, IgE, troponina T. Ecocardiograma doppler, TAC.

5.4 Algoritmo diagnóstico



5.5 Tratamiento

Enfoque inicial

- Dirigido a limitar el daño de órgano blanco y controlar la eosinofilia.
- De presentarse eosinofilia asociada a insuficiencia cardíaca, respiratoria, daño neurológico o complicaciones tromboembólicas requiere tratamiento inmediato con metilprednisolona 1 mg/kg/día EV o prednisona 1mg/kg/día VO mientras se avanza en algoritmo diagnóstico.
- Los pacientes asintomáticos y sin evidencia de compromiso de órgano blanco, no tienen indicación de tratamiento urgente. Realizar seguimiento cada 3 a 6 meses (Rx tórax, ecografía de abdomen, ecocardiograma anual y troponina T).
- No hay evidencia para el inicio de tratamiento basado en el recuento de eosinófilos en ausencia de daño orgánico (HEi). Sin embargo un recuento absoluto de 1500-2000/mm³ ha sido recomendado por algunos como un umbral para iniciar el mismo.
- Pacientes con antecedentes o sospecha de exposición a Strongyloides deben recibir terapia empírica con ivermectina concomitante (200 mg/kg/día por vía oral durante 2 días) para evitar síndrome de hiperinfección inducido por corticoides.

5.5.1. Rearreglo FIP1L1/PDGFR α :

- Primera línea: imatinib 100-400 mg/día. (C2A). Recomendado incluso en pacientes asintomáticos.
- Asociar corticoides cuando hay evidencia de miocarditis (electro o ecocardiográficamente, o ascenso de troponina sérica) por 7 a 10 días (C2A). La respuesta inflamatoria a la degradación y/o lisis de los eosinófilos que infiltran el endomiocardio luego de administrar imatinib, incluso en los pacientes asintomáticos previo al inicio del tratamiento, puede causar shock cardiogénico agudo y fulminante.
- La recomendación actual es continuar en forma indefinida el tratamiento con imatinib, pudiendo llegar a dosis de 100 mg bisemanal luego de alcanzar remisión hematológica y molecular (C3).
- Resistencia al imatinib o efectos adversos que requieran cambio de droga: otro inhibidor de tirosina quinasa (nilotinib) puede ser efectivo (C3). El TALO de MO ha sido usado satisfactoriamente en los pacientes refractarios (C3).
- Rearreglo PDGFR β : Primera línea: imatinib 200 - 800 mg/día (400 mg/día) (C2A).
- Resistencia al imatinib o efectos adversos que requieran cambio de droga: otro inhibidor de tirosina quinasa (nilotinib) puede ser efectivo (C3).

Rearreglo *FGFR1*:

- No presentan respuesta a imatinib y respuesta parcial a INF α , HU y quimioterapia estándar. Pronóstico pobre, sobrevida media de 16 meses, se recomienda quimioterapia agresiva, con esquemas como Hyper-CVAD, seguido de TALOi. (C3).
- Ponatinib presenta actividad contra FGFR1 asociado a quimioterapia, como puente al TALO.

5.5.2. PCM1-JAK2:

- Mal pronóstico. Ruxolitinib 25-10 mg/día. TALO.

5.5.3. LEC-NOS:

- Primera línea: HU o INF α (C2A)
- El TALO precedido de quimioterapia agresiva, similar a la administrada en pacientes con LMA, parecería ser la mejor opción de tratamiento por la resistencia a las terapias habituales y el alto riesgo de transformación a LMA (C3).

5.5.4. Hiper eosinofilia variante linfocítica:

Primera línea: prednisona entre 30 y 60 mg/día (C2A). Puede utilizarse INF- α para ahorrar dosis de corticoides.

Otros agentes: alemtuzumab y ciclosporina (C3). Pacientes refractarios: opción de quimioterapia y TALO (C3).

5.5.5. Síndrome hipereosinofílico idiopático:

- Primera línea: prednisona 1mg/kg/día (C2A). Iniciar descenso lento tras control de síntomas y recuento de eosinófilos <1.500/mm³. La reaparición de síntomas, o signos de daño de órgano blanco y/o aumento del recuento de eosinófilos con dosis mayores de 10 mg/día, es indicación de agregar otros agentes terapéuticos.
- Segunda línea: HU o INF- α , asociados o no a corticoides. Respuesta hematológica más lenta con eficacia comparable entre ambos. La dosis inicial de HU es 500-1000 mg/día. La dosis de inicio de INF- α es de 1 MU/día subcutáneo tres veces por semana con aumento gradual a 3-4 MU trisemanales (C2A).
- En pacientes refractarios a otras líneas de tratamiento: imatinib 400 mg/día (C3).

Se ha observado respuesta hematológica a vincristina, ciclofosfamida, etopósido, ciclosporina A (C3).

Bibliografía

- Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2015 Nov; 90(11): 1077-89.
- Arber DA. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016 May 19; 127(20): 2391-405.
- Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood.* 2015 Aug 27; 126(9):1069-77.
- Khodadoust MS. Clinical activity of ponatinib in a patient with FGFR1-rearranged mixed-phenotype acute leukemia. *Leukemia.* 2016 Apr; 30 (4):947-50.
- Rumi E. Efficacy of ruxolitinib in chronic eosinophilic leukemia associated with a PCM1-JAK2 fusion gene. *J Clin Oncol.* 2013 Jun 10; 31(17):e269-71.
- Lierman E. Ruxolitinib inhibits transforming JAK2 fusion proteins in vitro and induces complete cytogenetic remission in t(8;9)(p22;p24)/PCM1-JAK2-positive chronic eosinophilic leukemia. *Blood.* 2012 Aug 16; 120(7): 1529-31.
- Juliana Schwaab. Limited duration of complete remission on ruxolitinib in myeloid neoplasms with PCM1-JAK2 and BCR-JAK2 fusion genes. *Ann Hematol* (2015) 94: 233-238.
- Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2012 Sep;87(9):903-14.
- Klion AD. Eosinophilia: a pragmatic approach to diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015; 2015:92-7.
- Ackerman SJ. Eosinophilia, eosinophil-associated diseases, chronic eosinophilic leukemia, and the hypereosinophilic syndromes. *Hematology*, 4th Ed. Hoffman R. Philadelphia, 2005.
- Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2019 Oct;94(10):1149-1167

6. Mastocitosis

6.1. Definición

- Comprende un conjunto de desórdenes caracterizados por la expansión anormal y acumulación de mastocitos neoplásicos en diferentes órganos como piel, MO, bazo y tracto gastrointestinal.
- La enfermedad se asocia a mutaciones en el gen KIT que codifica para el receptor c-KIT (CD117).
El 85% presenta una mutación puntual en la posición 816 del gen (D816V) en su dominio tirosina kinasa, que modifica al receptor en conformación activa provocando autofosforilación y activación constitutiva. Esto promueve la proliferación y sobrevida de mastocitos. Dicha mutación es resistente al imatinib. Existen también otras mutaciones somáticas del gen KIT de muy baja frecuencia diferentes de D816V que son sensibles a imatinib.
- Se han descrito mutaciones adicionales. La presencia de SRSF2, ASXL1 y RUNX1 estarían asociadas a una inferior sobrevida global. Son más frecuentes en las formas avanzadas de la enfermedad.
- La clasificación de la OMS de 2016 ubica a la mastocitosis como una entidad diferente de las NMP dadas sus características y la clasifica en 3 formas: cutánea, sistémica y sarcoma de mastocitos. (Tabla 19).

Tabla 19. Clasificación WHO 2016. La mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada, mastocitosis agresiva y leucemia de mastocitos son llamadas “formas avanzadas” de la enfermedad.

CLASIFICACIÓN WHO 2016	
1- Mastocitosis cutánea	
a-	Maculo-papular (urticaria pigmentosa)
b-	Difusa
c-	Mastocitoma cutáneo
2- Mastocitosis sistémica	
a-	Mastocitosis sistémica indolente (MSI) (hallazgos B: ≤1 , sin hallazgos C)
b-	Mastocitosis sistémica <i>smoldering</i> (MSS) (hallazgos B: ≥2, sin hallazgos C)
c-	Mastocitosis sistémica con una neoplasia hematológica asociada (MS-NHA)
d-	Mastocitosis sistémica agresiva (MSA) (≥1 hallazgo C)
e-	Leucemia de mastocitos (LCM) (>20% mastocitos en el medulograma)
3- Sarcoma de mastocitos	

6.2 6.2. Criterios diagnósticos

Tabla 20. Criterios diagnósticos de mastocitos sistémica.

Criterios diagnósticos
Mayor
• Agregado denso multifocal (15 o más mastocitos) en MO u otro órgano, confirmado por IHQ
Menores
• >25% mastocitos atípicos en MO u otro órgano
• Mutación KIT D816V en MO, SP u otro órgano extracutáneo
• Expresión CD2 y/o CD25 en mastocitos en MO, SP u otro órgano extracutáneo
• Triptasa sérica >20 ng/ml (no es criterio válido para MS-ANH)
Se deben cumplir 1 criterio mayor + 1 menor o 3 criterios menores para realizar el diagnóstico

6.3. Estudios diagnósticos específicos

- BMO (IHQ: triptasa/CD117/CD2/CD25)
- Inmunofenotipo de mastocitos de MO (CD25/ CD2/CD117) (EDTA o heparina)
- Triptasa sérica (suero, tubo seco). Esperar 48 hs en caso de anafilaxia.

- Citogenético: puede ser anormal en la MS-NHA
- Mutación KIT D816V (MO, SP o lesión extracutánea)(EDTA, PCR y secuenciación)
- FIP1L1-PDGFR (MO o SP): si eosinofilia (muestra para FISH en heparina, muestra para PCR en EDTA). En caso de ser positivo indica una entidad diferente a MS
- Densitometría: al diagnóstico para evaluar osteoporosis. Se recomienda realizar control anual.
- Estudio de tubo digestivo: Se recomienda endoscopia en caso de síntomas gastrointestinales.
- Estudio de imágenes (tomografía de tórax, abdomen y pelvis): para evaluar presencia de adenomegalias y hepatoesplenomegalia.

6.3.1 Anatomía patológica

- En secciones histológicas los mastocitos son reconocidos morfológicamente por un núcleo redondo u oval, con nucléolo poco conspicuo. El citoplasma es abundante y contiene gránulos metacromáticos que se evidencian con técnicas de Giemsa y azul de toluidina. En mastocitosis las células muestran anomalías tales como aspecto fusiforme e hipogranularidad. En casos agresivos se aprecia atipia citológica.

6.4 Presentación clínica

Los pacientes pueden consultar por:

- Lesiones cutáneas: la forma más frecuente es la urticaria pigmentosa o forma maculopapular. En los adultos la mayoría de los casos se acompañan de infiltración de MO, por lo que es fundamental su estudio para descartar compromiso sistémico. En los niños las lesiones por lo general son limitadas a la piel y desaparecen en la adolescencia.
- Síntomas derivados de la liberación de mediadores de mastocitos: hipotensión, síncope, prurito, rubor facial, sudoración, náuseas, vómitos, síndrome ácido-sensitivo, diarrea, dolor abdominal, fiebre, anafilaxia, síntomas constitucionales, osteopenia, cefalea, depresión.
- Síntomas por infiltración de mastocitos en diferentes órganos: fracturas, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, citopenias, malabsorción.

Los siguientes hallazgos clínicos se agrupan para valorar la severidad de la enfermedad. Los hallazgos B indican alta carga de mastocitos sin daño de órgano y definen las formas de MSI y MSS. La presencia de hallazgos C discriminan entre MSS y MSA. Indican daño de órgano por infiltración de mastocitos y por lo tanto la necesidad de citorreducción.

Tabla 21. Hallazgos B y C en mastocitosis sistémica

Hallazgos B
1- BMO: infiltración >30% (agregados densos, focales) y/o triptasa sérica > 200 ng/ml
2- Signos de displasia o mieloproliferación en células no-mastocitos pero sin reunir criterios MS-NHA. Con hemograma normal o leve alteración.
3- Hepatomegalia sin alteración de su función, y/o esplenomegalia palpable sin hiperesplenismo y/o linfadenopatías al examen físico o por imágenes.
Hallazgos C
1- Disfunción de MO con ≥ 1 citopenia (neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$, Hb < 10 g/dl, plaq $< 100.000/\text{mm}^3$)
2- Hepatomegalia palpable con alteración función hepática, ascitis y/o hipertensión portal
3- Compromiso óseo con lesiones osteolíticas y/o fracturas patológicas
4- Esplenomegalia palpable con hiperesplenismo
5- Malabsorción con pérdida de peso debido a infiltración gastrointestinal por mastocitos

6.5 Tratamiento de mastocitosis sistémica

1. Educación al paciente: para evitar disparadores de activación de mastocitos como estrés emocional, exposición al frío o calor, ejercicio extenuante, alcohol, comidas picantes/calientes, drogas (morfina/opioides/relajantes musculares), infecciones.
2. Tratamiento de urgencia: epinefrina 0,3 mg de solución 1:1000 M. Repetir a los 5-15 minutos. Se sugiere que los pacientes cuenten con jeringas para autoinyección intramuscular (C2A).
3. Tratamiento sintomático:

Síntomas	Tratamiento	Tipo de droga	Droga específica
Prurito	1 línea	Antagonistas H1	Cetirizina 5-10 mg/d; fexofenadina 60 mg/12 hs o 180 mg/d; hidroxicina 25 mg/6 hs*
	2da línea	Antagonistas Leucotrienos	Montelukast 10 mg/d
	3ra línea	AINES	AAS
	4ta línea	PUVA	
Dolor abdominal Diarrea Náuseas Vómitos	1ra. línea	Antagonistas H2	Ranitidina 150 mg/12 hs; cimetidina 400 mg/12 hs
	2da línea	Inhibidores bomba protones	Omeprazol 20 mg/d Pantoprazol 40 mg/d
	3ra línea	Cromoglicato sódico	100-200 mg 30 min antes de las comidas
	4ta línea	Corticoides	Inicio: Prednisona 0,5- 1 mg/kg/d; tapering según respuesta **
Hipotensión recurrente	1ra. línea	Epinefrina	
	2da línea	Antagonistas H1 y H2	* cetirizina, fexofenadina o hidroxicinaPo 180 mg/d; hidroxicina 25 mg/6 hs*
	3ra línea	Corticoides	** Prednisona 0,5- 1 mg/kg/d; tapering según rta
	4ta línea	Citorreducción	IFN, 2CDA
Osteoporosis	1ra. línea	Bifosfonatos	Pamidronato 90 mg/mes; ac. zoledrónico 4 mg/mes; alendronato 70 mg/semana
	2da línea	Inmunomodulador	IFN

4. Tratamiento citorreductor
5. Este tratamiento está destinado a pacientes con formas avanzadas de la enfermedad. No existen a la fecha estudios randomizados controlados, por lo que la evidencia se basa en estudios retrospectivos y de fase 2 de escaso número de pacientes que incluyen los distintos tipos de MS avanzada en forma conjunta, y frecuentemente utilizan distintos criterios de respuesta.
6. Inhibidores de tirosin kinasa:
 - Midostaurina: efectivo para formas avanzadas independientemente de la presencia de mutación del KIT. Aprobado en base a estudio de fase II que evidenció: respuesta global 60% (MSA 75%, MS-HA 58%, leucemia de mastocitos 50%), sin respuestas completas. Efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, neutropenia, anemia y trombocitopenia. Las citopenias se evidenciaron fundamentalmente en pacientes con MS-NHA. Dosis: 100 mg/12 hs.
 - Imatinib: aprobado para pacientes con mutación KIT negativa o estatus mutacional no conocido. Su uso se basa en estudios retrospectivos de pocos pacientes que muestran respuestas globales entre 20-30%. Dosis 400 mg/d.
7. IFN α : para enfermedad lentamente progresiva. Aumenta la densidad ósea, es útil en caso de osteoporosis o fracturas patológicas. El tiempo a la respuesta es lento, puede tardar un año y se describen recaídas rápidas luego de su discontinuación. Dosis inicial 1-3 MU en forma subcutánea 3 veces por semana, seguido de un aumento gradual de 3-5 MU 3 a 5 veces por semana. La administración simultánea de pred-

nisona puede mejorar su eficacia y tolerabilidad, 20 a 60 mg/día con descenso lento. Existen series retrospectivas de casos con uso de PEG-IFN.

8. Cladribine: se recomienda para formas agresivas con necesidad de citorreducción rápida. Según estudio retrospectivo con pacientes con formas indolentes y que incluyó 32 pacientes con formas avanzadas, se logró 50% de respuesta global en este grupo sin observarse respuestas completas. Pocos pacientes tuvieron evaluación de MO y el descenso de triptasa sólo se evidenció en pacientes con formas indolentes. Dosis: 0.14 mg/kg/día endovenoso en 2 hs o subcutáneo durante 5 días cada 4-6 semanas por 3-4 ciclos.

TALO: Se recomienda en la leucemia de mastocitos con respuesta adecuada a tratamiento citorreductor y en casos de MS- NHA en los que está indicado por el componente de NHA. No existen datos que permitan determinar si los pacientes con formas avanzadas de MS con buena respuesta al tratamiento con midostaurina u otros ITK se benefician con el TALO, se debe considerar en pacientes jóvenes y aptos para tratamiento intensivo.

6.6. Preparación para cirugía

➤ Evitar disparadores:

- Estrés: ansiolíticos, programar cirugía para que sea la primera del día, mantener ambiente tranquilo en quirófano.
- Cambios de temperatura: temperatura ambiental en quirófano y de fluidos endovenosos.
- Evitar traumas o irritación de la piel (vías, torniquetes).

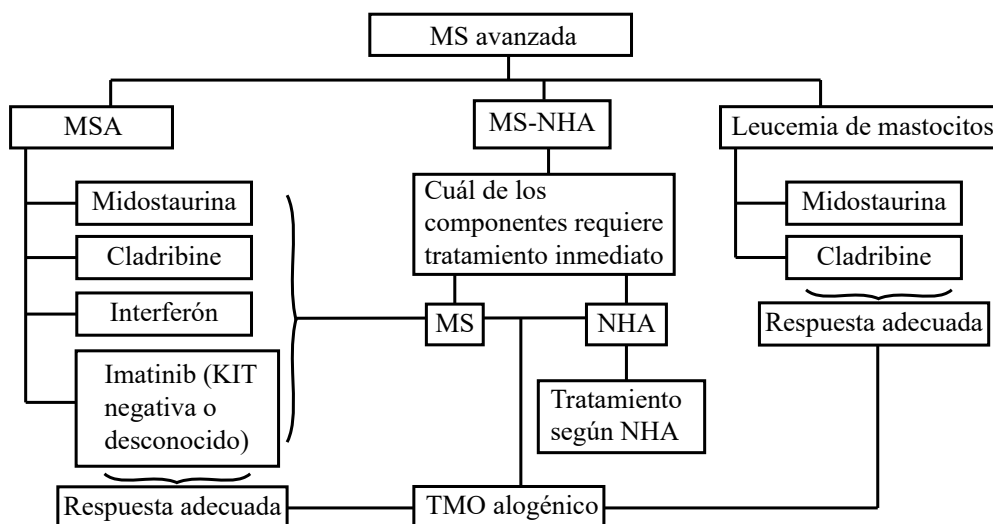
Anestesia local o regional es más segura que general.

Drogas: no administrar atracurio/succinilcolina/rocuronium. Evitar AINES y opiáceos si se desconoce tolerancia.

➤ Premedicar 1 hora antes:

- Difenhidramina: 25-50 mg (oral o EV)
- Ranitidina 150 mg oral o 50 mg EV
- Montelukast 10 mg
- Prednisona: si hay antecedentes de anafilaxia 25-50 mg oral (12 hs y 2 hs antes de la cirugía)

6.7 Algoritmo de tratamiento de mastocitosis sistémica



Bibliografía

- Pardanani A. CME Information: Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2019; 94:363-377.
- Pardanani A. Next-generation sequencing in systemic mastocytosis: Derivation of a mutation-augmented clinical prognostic model for survival. *Am J Hematol.* 2016; 00:1-6.
- Sandes AF. Diagnosis and treatment of mast cell disorders: practical recommendations. *Sao Paulo Med J.* 2013; 131(4):264-74.
- Pardanani A. How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). *Blood.* 2013; 121(16):3085-94.
- Verstovsek S. Advanced systemic mastocytosis: the impact of KIT mutations in diagnosis, treatment, and progression. *Eur J Haematol.* 2013; 90(2):89-98.
- Arock M. Current treatment options in patients with mastocytosis: status in 2015 and future perspectives. *Eur J Haematol.* 2015; 94:474-490.
- Valent P. FLAG-induced remission in a patient with acute mast cell leukemia (MCL) exhibiting t(7; 10)(q22;q26) and KIT D816H. *Leuk Res Rep.* 2013; 3(1):8-13.
- Gotlib J. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *NEJM.* 2016; 374(26):2530-2541.
- Shomali W, Gotlib J. The new tool “KIT” in advanced systemic mastocytosis. *ASH Education Book.* 2018.
- Barete S. Long term efficacy and safety of cladribine in adult patients with mastocytosis. *Blood.* 2015; 126(8): 1009-1016.
- Celalletin Ustun. *Biology of Blood and Marrow Transplantation. Consensus opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in advanced Systemic Mastocytosis.* 2016, 22: 1348-1356.
- Radia D, Green A, Oni C et al. The clinical and pathological panoply of systemic mastocytosis. *BJH* 2020; 188: 623-640.

Síndromes mielodisplásicos y síndromes de superposición mielodisplasia / neoplasia mieloproliferativa



Coordinadoras:

Enrico, Alicia
aliciaenricomattos@gmail.com

Lazzarino, Carolina
carolinalazzarino@hotmail.com

Autores:

Alfonso, Graciela
Arbelbide, Jorge
Basquiera, Ana Lisa
Belli, Carolina
Crisp, Renée
De Dios Soler, Marcela
Flores, María Gabriela
Fuente, Lucia
González, Jacqueline
Iastrebner, Marcelo
Kornblihtt, Laura
Narbaitz, Marina
Novoa, Viviana
Nucifora, Elsa
Perusini, Agustina
Quarchioni, Micaela
Rivas, María Marta
Romero, Ana Laura

Declaración de conflictos de interés:

Graciela Alfonso declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y AstraZeneca por concepto de asesorías en las que ha participado. María Gabriela Flores declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie por concepto de actividad educativa y por parte de Novartis por concepto de asesorías. Agustina Perusini declara haber recibido honorarios por parte de Pfizer por concepto de actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice**Síndromes mielodisplásicos**

Introducción	669
Diagnóstico	669
ICUS, IDUS, CHIP y CCUS.....	670
Neoplasias mieloides relacionadas a tratamiento	671
Síndrome mielodisplásico hipoplásico	671
Diagnóstico morfológico	672
Histopatología de la médula ósea	672
Citometría de flujo	673
Estudio citogenético.....	674
Estudios moleculares	675
Neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal.....	676
Clasificaciones	677
Sistemas de predicción de riesgo	678
Tratamiento de SMD de bajo riesgo	680
1-Tratamiento de soporte.....	681
Recomendaciones sobre tratamiento de la anemia	681
Recomendaciones sobre tratamiento de la neutropenia.....	681
Recomendaciones sobre tratamiento de la trombocitopenia	681
Recomendaciones sobre el uso de quelantes del hierro.....	682
2- Recomendaciones sobre el tratamiento con lenalidomida	682
3- Recomendaciones sobre el tratamiento inmunosupresor	682
4- Recomendaciones sobre el uso de hipometilantes	683
5- Recomendaciones sobre el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico (alo-TCPH)	683
6- Nuevas opciones de tratamiento de la anemia en los SMD de BR.....	683
Tratamiento de SMD de alto riesgo	684
1- Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (alo-TCPH).....	684
2- Tratamiento hipometilante	684
3- Quimioterapia intensiva	685
4- Nuevas opciones	685
Bibliografía recomendada.....	687
Síndromes de superposición mielodisplasia/neoplasia mieloproliferativa	689
Introducción	689
Leucemia mielomonocítica crónica	689
Generalidades	689
Tratamiento.....	692
Leucemia mieloides crónica atípica	694
Generalidades	694
Tratamiento.....	694
Leucemia mieloides crónica juvenil.....	695
Generalidades	695
Tratamiento.....	696
Mielodisplasia/mieloproliferativo con sideroblastos en anillo y trombocitosis	696
Generalidades	696
Tratamiento.....	697
SMP/SMD inclasificable.....	697
Generalidades	697
Tratamiento.....	698
Bibliografía	698
Anexo. Esquemas de tratamiento.....	700

Síndromes mielodisplásicos

Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades clonales (neoplásicas) adquiridas de las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea, que se caracterizan por una hematopoyesis inefectiva con alteraciones funcionales y morfológicas de los progenitores, desarrollo de citopenias periféricas y la posibilidad de evolucionar a leucemia mieloide aguda (LMA). Los SMD pueden clasificarse como primarios o “de novo” (SMDp) o secundarios (SMDs). Los SMDp se desencadenan sin causa aparente, a diferencia de los SMDs, que se asocian a una exposición previa a quimioterapia (agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa), terapia radiante, algunos agentes inmunosupresores y/o factores ambientales como el benceno y sus derivados.

Tienen una edad mediana entre 65-70 años al momento del diagnóstico y una incidencia de 3-5 cada 100.000 habitantes/año, la cual aumenta con la edad, siendo de 20 cada 100.000 en los mayores de 70 años. Menos del 5% de los casos pueden ser diagnosticados en edades pediátricas y presentar características especiales.

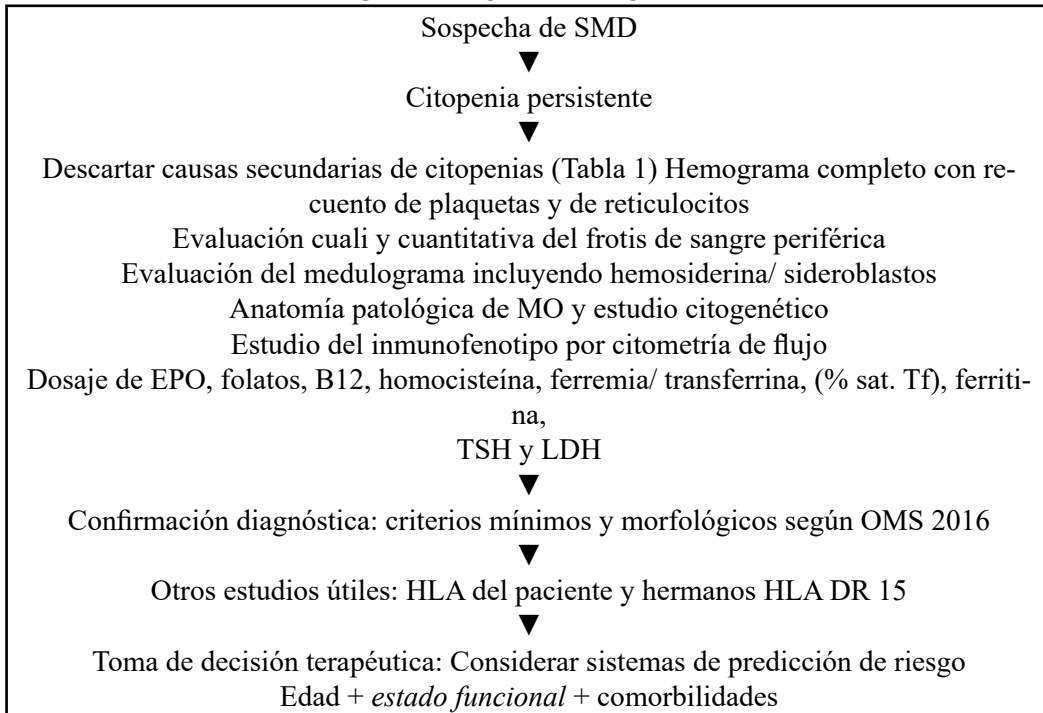
Diagnóstico

El diagnóstico de mielodisplasia es complejo. El hematólogo deberá evaluar los antecedentes, la clínica del paciente, la sangre periférica y la médula ósea en cuanto a su morfología y a sus valores absolutos y relativos, la bioquímica general, la bacteriología y virología.

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de B12, hierro y folatos • Exposición a metales pesados y otros tóxicos • Terapéutica citotóxica reciente • Inflamación incluyendo cáncer y enfermedades reumatológicas • Infecciones virales como parvovirus, HIV, hepatitis C y B, entre otras • Enfermedad crónica hepática, alcoholismo, hiperesplenismo e hipertensión portal • Enfermedad renal • Síndromes mieloproliferativos • Otras insuficiencias medulares: adquiridas o congénitas • Efectos colaterales de otras medicaciones |
|--|

Si bien la presencia de estas situaciones no excluye completamente el SMD, obliga a un mayor esfuerzo diagnóstico.

Figura 1: Algoritmo Diagnóstico**Tabla 2.** Criterios mínimos de diagnóstico de SMD**(A) Pre-requisitos esenciales**

1. Al menos una *citopenia persistente*: Hb <11 g/dL (La clasificación de la OMS 2016 propone disminuir el límite a 10 g/dL); neutrófilos <1,8 x 10⁹/L o plaquetas <100 x 10⁹/L (se debe tener en consideración los factores propios del paciente, como las características étnicas, altitud de su lugar de residencia y los valores de referencia definidos por el laboratorio local).
2. Exclusión de otras enfermedades, hematológicas o no, como causa primaria (Tabla 1).

(B) Criterios decisivos

1. Displasia en al menos 10% de las células en al menos una de las líneas celulares en médula ósea: eritroide (o >15% de sideroblastos en anillo), granulocítica y/o megacariocítica.
2. Porcentaje de blastos en el aspirado medular entre 5-19%.
3. Anomalías cromosómicas recurrentes características (por citogenética, Tabla 7).

(C) Co-criterios

1. Inmunofenotipo anormal identificado por citometría de flujo en células de MO con múltiples aberraciones asociadas con un fenotipo de SMD (Tabla 5).
2. Evidencia molecular de monoclonalidad diagnosticado por ensayo HUMARA o técnicas de "microarrays", o presencia de mutaciones puntuales características.
3. Hallazgos anormales en la histopatología de la MO (>10% de micromegacariocitos displásicos detectados por inmunohistoquímica, localización anormal de progenitores, cluster de CD34+).

Si cumplen (Ver tabla 3)

(A) y no (B) pero presentan características clínicas típicas de SMD, sería "altamente sospechoso de SMD".

Sólo (A): ver Citopenia idiopática de significado indeterminado (ICUS).

(A) + alteración clonal inespecífica: ver Citopenia clonal de significado indeterminado (CCUS).

ICUS, IDUS, CHIP y CCUS

Existen situaciones donde no se reúnen los criterios mínimos diagnósticos de SMD aunque la citopenia y la displasia estén presentes. Se recomienda monitoreo, al menos, cada 6 meses.

ICUS: citopenia idiopática de significado incierto. Citopenia(s) periférica persistente por al menos 4 meses. Pueden o no tener displasia leve y no hay evidencia de hallazgos genéticos adquiridos. Sólo una minoría evoluciona a SMD.

IDUS: displasia idiopática de significado indeterminado. Definida por la ausencia de citopenias periféricas y presencia de displasia. Se desconoce la evolución posterior a SMD o cuál es su etiología.

CCUS: citopenia clonal de significado incierto. Pueden o no tener displasia leve. Los pacientes que presentan hallazgos clonales poseen un riesgo incrementado de evolucionar a SMD con un período de latencia menor que los IDUS

CHIP: hematopoyesis clonal de potencial indeterminado. Presentan mutaciones somáticas y riesgo incrementado de progresión a neoplasia hematológica (0,5-1%/ año). Ausencia de citopenias y de displasia. Estos individuos poseen un riesgo incrementado de padecer enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares isquémicos y mortalidad por otras causas no hematológicas.

Tabla 3. Espectro de desórdenes hematopoyéticos mieloides indolentes

Característica	ICUS	IDUS	CHIP ^c	CCUS	SMD
Mutación somática	-	-	+/- ^{a,b}	+/- ^{a,b}	+/-
Cariotipo clonal	-	-	+/- ^{a,b}	+/- ^{a,b}	+/-
Displasia en MOD	-	+	-	-	+
Citopenia	+	-	-	+	+
Tratamiento	Observación			Obs/Soporte/ Factores de crecimiento	Conforme al riesgo

a: hallazgos citogenéticos diferentes de los mencionados en la tabla 7, en al menos 2 metafases, y/o mutaciones somáticas con una frecuencia alélica (VAF) >2%.

b: pacientes con mutaciones con un VAF >10% incluyendo los genes de la maquinaria de empalme, *RUNX1* y/o *JAK2* poseen valor predictivo positivo para neoplasias mieloides (SMD, NMP y LMA. Mientras que, las mutaciones en *DNMT3A*, *ASXL1* y *TET2*, el valor predictivo es menor.

c: *DNMT3A*, *ASXL1*, *TET2*, *RUNX1*, *JAK2*, *PPM1D* y *TP53* figuran como los hallazgos más frecuentes.

d: teniendo en consideración el límite del 10% recomendado por la WHO

Neoplasias mieloides relacionadas a tratamiento

Según la clasificación OMS 2016, mantienen una categoría distinta en la clasificación.

Pueden presentarse como SMD o LMA (t-SMD o t-LMA).

Se asocian en particular al uso de agentes alquilantes (mostazas nitrogenadas, nitrosoureas, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, busulfán) o inhibidores de topoisomerasa (etopósido, antracíclicos) y radioterapia.

T-SMD por exposición a agentes alquilantes o radioterapia: el período de latencia es de 5 a 10 años y parecería ser dosis dependiente. Se caracterizan por la presencia de deleciones de los cromosomas 5 y 7 y por alteraciones citogenéticas complejas.

T-S D por exposición a inhibidores de topoisomerasa: es menos frecuente, dosis dependiente, con un período corto de progresión leucémica y, generalmente, sin fase mielodisplásica previa. Se relaciona más a translocaciones citogenéticas balanceadas, especialmente en el cromosoma 11q23.

Se ha descrito también asociación entre el uso de inmunosupresores como la azatioprina con pérdidas totales o parciales de los cromosomas 5 y 7.

El pronóstico a largo plazo es desfavorable para cualquier tipo de t-SMD (mayor riesgo de muerte y un 30% evoluciona a LMA dentro de los 5 años).

Los genes mayoritariamente afectados son TP53 (38%) y PPM1D (15%), cuya frecuencia de aparición es superior que en los SMD *de novo* (~5%).

Síndrome mielodisplásico hipoplásico

Aproximadamente en el 10% de los SMD la médula ósea es hipocelular para la edad (menor a 30% de celularidad en menores de 60 y < a 20% en ≥60).

Se produce por eritropoyesis inefectiva, e inhibición de las células progenitoras. No definido en la clasificación de la OMS 2017.

De pronóstico más favorable, con menor progresión a leucemia y mayor sobrevida. Se debe considerar el diagnóstico diferencial con anemia aplásica:

- presencia de displasia significativa de serie mieloide y megacariocítica,
- el incremento de blastos CD34 positivos
- alteraciones citogenéticas (excepto trisomía 8, frecuente en anemia aplásica) son útiles para orientar el diagnóstico de SMD.

Presentaría menor incidencia de *RUNX1*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *EZH2* y mutaciones de *TP53* que los pacientes con médula ósea hiper o normocelular.

Puede beneficiarse con tratamiento inmunosupresor (ATG-ciclosporina).

Diagnóstico morfológico:

Es la base fundamental para el diagnóstico y la estratificación de riesgo.

Recomendaciones

- Frotis adecuados de SP y MO con tinción de Wright-Giemsa.
- Recuento diferencial (cuando sea posible) en SP (200 células) y MO (500 células).
- Morfología medular: evaluación de celularidad, maduración, estroma.
- El límite de células displásicas en una o más líneas celulares se mantiene en 10% o más (o >15% de sideroblastos en anillo).
- Ser cuidadoso antes de diagnosticar SMD, sobre todo cuando la displasia es sutil o cuando está restringida a una línea celular.
- Descartar causas de displasia de características reactivas.
- Se reconoce que pacientes con causas no neoplásicas de citopenias o individuos normales pueden presentar displasia en > 10%
- CD34 no recomendado como sustituto de la evaluación citomorfológica: LOS BLASTOS PUEDEN NO SER CD34+
- por citometría de flujo (CMF): la muestra puede hemodiluirse.
- por inmunohistoquímica (IHQ) en BMO puede ser útil cuando el aspirado se hemodiluye o no puede obtenerse

Tabla 4. Características altamente sospechosas de SMD

• Granulocitos:	Neutrófilos agranulares Pelger-Hüet
• Megacariocitos:	Micromegacariocitos Hipolobulados Bi o multinucleados
• Serie eritroide:	Núcleo asimétrico o múltiple Puentes internucleares Sideroblastos anillados
• Distinguir:	Blastos: agranulares vs granulares Promielocitos: vs blastos granulares

Histopatología de la médula ósea

- *Recomendación: biopsia adecuada: 2-4 cm.*
Permite excluir otras patologías y aporta la siguiente información:
- Celularidad medular, ajustada a la edad (generalmente es hipercelular pero, puede ser normo o hipocelular).
- Disposición arquitectural, conservación o pérdida de la topografía normal de las progenies y cambios estromales.
- Descripción de alteraciones citomorfológicas, especialmente en la serie megacariocítica.

- Presencia de reacciones estromales. Con técnica de reticulina se estudia la trama fibrilar reticular, graduándose de acuerdo al consenso europeo 2005:
 - FM 0:** *Fibras de reticulina aisladas, lineales, sin intersecciones; trama correspondiente a medula ósea normal.*
 - FM 1:** *Trama laxa de fibras con presencia de intersecciones (entrecruzamientos), particularmente en áreas perivasculares.*
 - FM 2:** *Incremento difuso y denso de fibras de reticulina, con numerosas intersecciones, con ocasional presencia de focos de haces de colágeno y/o osteoesclerosis focal.*
 - FM 3:** *Incremento difuso y denso de fibras de reticulina con numerosas fibras cruzadas, haces de colágeno densos y osteoesclerosis asociada.*
 - Inmunohistoquímica complementaria para detectar acúmulos multifocales de células progenitoras CD34+, antiguamente denominados: ALIP, por “Localización Anormal de Precursores Inmaduros”.
 - Un panel mínimo recomendable incluye CD34 (células progenitoras), marcadores megacariocíticos (CD31, CD61), mieloperoxidasa (serie mielóide), CD71 y glicoforina A (serie eritroide). Para serie monocitoide los marcadores son CD14, CD163 y CD68 (PGM1). Puede agregarse CD117 en casos seleccionados en los que se observen blastos que no expresen CD34. Otros marcadores que pueden ser utilizados en casos seleccionados son: triptasa de mastocitos, CD3, CD20 entre otros. La expresión proteica de TP53, que no se observa en la medula ósea normal, se evalúa sobre el núcleo eritroide y se gradúa en forma cualitativa como débil, moderada y fuerte. Según el grado de expresión, puede correlacionarse con la presencia de mutaciones y se cita como de valor pronóstico independiente en la predicción de riesgo de evolución a LMA.
 - Aumento de angiogénesis (microvasos con endotelios CD34+).
- Nivel de evidencia:* 2 A.

Citometría de flujo (CMF)

La presencia de anomalías fenotípicas evaluada mediante CMF puede ser útil como co-criterio diagnóstico, en el establecimiento de pronóstico y monitoreo del tratamiento

*Es una técnica rápida, sensible y específica con utilidad en:

- Diagnóstico:
 - MO con cambios displásicos mínimos
 - Porcentaje blastos en MO en rango normal pero con anomalías fenotípicas
 - En los SMD con displasia unilínea puede detectar displasia en múltiples linajes
- Monitoreo del tratamiento:
 - Detección precoz de progresión a LMA (aumento de blastos)
 - Búsqueda de enfermedad mínima residual (sensibilidad 10-4) de acuerdo a la metodología utilizada
- Evaluación de pronóstico:
 - Riesgo individual (expresión aberrante de CD7, CD56, CD5 en precursores CD34, riesgo de progresión a LMA)

*No existe un único marcador específico de SMD, pero la presencia de múltiples anomalías fenotípicas predice la presencia de un desorden mielóide clonal.

*La CMF debe interpretarse integrada y, de ser posible, informada junto a la citomorfología, citogenética e histopatología.

Recomendaciones

- Enviar la MO a un laboratorio con todas las variables del análisis inmunofenotípico estandarizadas (*European LeukemiaNet, Euroflow*)
- Las combinaciones de 8 colores son las sugeridas por sus ventajas en cuanto a la estandarización de la técnica y la información ofrecida.
- La única muestra válida es la MÉDULA ÓSEA ya que permite evaluar los distintos estadios madurativos de las poblaciones hematopoyéticas.

- El procesamiento de la muestra debe realizarse dentro de las 24 hs.
- Anticoagulante recomendado: EDTA.
- La contaminación de la muestra con sangre periférica puede alterar los valores porcentuales de las células genuinamente medulares.

Tabla 5. Alteraciones fenotípicas más frecuentes en células precursoras de la MO con SMD

<p>Progenitores CD34+ mieloides</p> <ul style="list-style-type: none"> • aumento porcentual de células CD34+(dentro del total de células nucleadas) • aumento porcentual de células CD34- CD117+(dentro del total de células nucleadas) • expresión de CD11b y/o CD15 • aumento de la subpoblación CD34+ 38+débil • expresión alterada (ausencia/disminución/sobreexpresión) de CD13, CD33, CD45, CD117 o HLA-DR • expresión de antígenos linfoides (TdT, CD5, CD7, y/o CD56) • dispersión lateral de la luz (SSC) anormal (granularidad) <p>Progenitores CD34+ linfoides</p> <ul style="list-style-type: none"> • disminución relativa (porcentaje de CD19+ CD10+ en el gate CD34+) • ausencia de expresión de CD79a citoplasmático

Tabla 6. Alteraciones fenotípicas en células maduras de la MO con SMD

<p>Serie granulocítica neutrófila</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipogranularidad (disminución de SSC, evaluado en relación al SSC de los linfocitos) • anormalidad en los patrones de maduración (CD16/CD13, CD13/CD11b) • expresión de CD117, HLA-DR • expresión de antígenos linfoides (CD56) • expresión anormal de CD15, CD36, CD64, CD33, o CD45 • asincronismo en la expresión de CD10 y CD16 • disminución del porcentaje de granulocitos neutrófilos (en relación al de linfocitos) <p>Serie monocítica</p> <ul style="list-style-type: none"> • alteración en la granularidad (SSC) • expresión disminuida de CD45 • anormalidad en los patrones de maduración con CD35, HLADR, CD11b, CD13, CD64, CD36, CD14, CD300e (IREM-2) • ausencia de expresión de CD13, CD33 • expresión de antígenos linfoides (CD56), con excepción del CD4 <p>Serie eritroide nucleada</p> <ul style="list-style-type: none"> • aumento porcentual de células eritroides nucleadas post lisis • aumento de precursores CD34- 117+ 105+ • expresión anormal de CD71, CD36, CD235a (glicA), CD105 <p>Linaje megacariocítico</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se estudia

Nivel de evidencia: 2 A.

Estudio citogenético

El establecimiento del cariotipo en MO sigue siendo un estudio fundamental, tanto para la confirmación diagnóstica como para la estratificación de riesgo.

La frecuencia de alteraciones cromosómicas clonales en los SMD *de novo* varía entre 40-50% y se incrementa a medida que aumenta el riesgo.

Recomendaciones

- Es una metodología que posee alta especificidad y baja sensibilidad.
- Se debe analizar un mínimo de 10 (-20) metafases en el caso de un cariotipo alterado y 20 (-25) meta-

fases cuando el resultado es normal.

- Se debe hacer en MO con heparina (1-2 ml del primer aspirado).
- Deben ser procesadas dentro de las 24 hs. de la extracción.
- La MO no debe ser congelada, si puede ser refrigerada.
- En ausencia de displasia:
 - La presencia de alteraciones citogenéticas recurrentes debe ser confirmada por citogenética convencional (no por FISH)
 - La presencia de -Y, +8, +15 y del(20q) no son consideradas como definitorias ya que son inespecíficas.
- El estudio de FISH es complementario:
 - En el caso de no obtener células en división o número insuficiente de metafases.
 - Utilizar un panel de sondas (mínimo: cep8, cepY, 7q22/36, 5q31-q33, 20q, 17p/TP53): los pacientes pueden presentar más de una alteración citogenética.

Tabla 7. Alteraciones citogenéticas presuntivas

Desbalanceadas	Balanceadas
<ul style="list-style-type: none"> • -5/del(5q) [10-15%] • -7/del(7q) [10%] • i(17q)/ t(17p) [2-3%] • -13/del(13q) [1-2%] • del(11q) [1-2%] • t(12p)/del(12p) [1-2%] • del(9q) [1%] • idic(Xq) [1%] 	<ul style="list-style-type: none"> • t(3;21)(q26.2;q22.1) [<1%] • t(1;3)(p36.3;q21.1) [<1%] • inv(3)(q21q26.2) [1%] • t(6;9)(p23;q34) [1%] • t(11;16)(q23;p13.3) [<1%] • t(2;11)(p21;q23) [<1%]
<ul style="list-style-type: none"> • Cariotipos Complejos (3 o más alteraciones incluyendo al menos una de las mencionadas) 	

Nivel de evidencia: 1

Estudios moleculares

- Se recomienda
 - La búsqueda de mutaciones en TP53 en pacientes con del(5q), sobre todo en aquéllos que pierden respuesta a lenalidomida.
 - La búsqueda de mutaciones utilizando un panel amplio en pacientes jóvenes de riesgo intermedio según el IPSS-R.

Consideraciones generales.

El 74-91% de los pacientes pueden presentar, al menos, 1 mutación que puede involucrar a más de 40 genes, incluyendo miembros de la maquinaria de empalme, reguladores epigenéticos, factores de transcripción, remodeladores de la cromatina, cohesinas, reparación del daño al ADN, entre otros.

Ninguno de los genes en particular se encuentra afectado en más del 25-33% de los pacientes.

El Grupo Internacional de SMD se encuentra elaborando el IPSS molecular. Sin embargo, el número de mutaciones concomitantes se asocia con adversidad.

No se recomienda la búsqueda de mutaciones para el establecimiento de diagnóstico de SMD ya que pueden encontrarse en población normal (consultar: CHIP, ICUS y CCUS). Sin embargo, la ausencia de mutaciones utilizando un panel amplio sugeriría considerar diagnósticos alternativos.

La patología es dinámica, por lo que el estudio debería repetirse durante el seguimiento: el incremento en la frecuencia alélica o la aparición de nuevas mutaciones se asocia a progresión.

Algunas de las variantes observadas pueden ser germinales, sobre todo cuando su frecuencia alélica es cercana al 50% (Ver mutaciones germinales)

Tabla 8. Alteraciones moleculares más frecuentes

Gen	Frecuencia (%)	Asociación clínica	Pronóstico	Respuesta a HMT	TCPH
<i>SF3B1</i>	25-33	Sideroblastos anillados*	Favorable		
<i>TET2</i>	25-30	Cariotipo normal	Neutral	Respuesta?	Adverso
<i>ASXL1</i>	15-25	Aumento de blastos plaquetopenia >% en LMMC	Neutral /adverso	Contradictorio	Adverso
<i>DNMT3A</i>	12-18	Cariotipo normal	Neutral / adverso	Respuesta	Adverso
<i>SRSF2</i>	10-18	Incremento de blastos Plaquetopenia >% en LMMC	Neutral / adverso		
<i>RUNX1</i>	10-15	Aumento de blastos Plaquetopenia Puede ser germinal	Adverso		
<i>UA2F1</i>	8-12	Plaquetopenia, del(20q)	Adverso		
<i>TP53</i>	8-12	Aumento de blastos Plaquetopenia Cariotipos complejos Respuesta pobre a LEN en pacientes con del(5q)	Muy adverso	Sensibilidad a DAC con pronta recaída	Muy adverso
<i>NRAS</i>	5-10	Incremento de blastos Plaquetopenia >% en LMMC	Adverso		Menor sobrevida
<i>EZH2</i>	6-8	>% en LMMC	Adverso		
<i>IDH1/2</i>	6-8%	Terapias diana	Adverso o inde- terminado		

*Los pacientes que presentan variantes en *SF3B1* y sideroblastos anillados responden favorablemente a luspatercept.

Sólo se mencionan, a modo de ejemplo, los más frecuentes y/o relevantes.

Nivel de evidencia: 2A, 2B o 3 dependiendo del gen

Neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal

- Estos síndromes son relativamente raros y contribuyen a <5% de todos los casos con SMD/LMA.
- En caso de observarse mutaciones asociadas a estos síndromes en muestras provenientes de sangre periférica o médula ósea (sobre todo con una frecuencia alélica cercana al 50% o superior), se recomienda la confirmación en otro tejido de diferente origen embrionario, como por ejemplo: piel o mucosa yugal.
- Algunos de estos pacientes suelen pasar desapercibidos al aplicar los algoritmos usuales de diagnóstico.
- Las mutaciones pueden aparecer *de novo* o ser heredadas.
- Se definen como familiares cuando dos o más miembros relacionados de una familia poseen antecedentes de SMD/LMA.
- Las familias pueden mostrar variaciones en el fenotipo de la enfermedad, períodos de latencia y penetrancia de los portadores.
- Hasta el momento, a pesar de la utilización de paneles o análisis de exomas, en alrededor del 50% de las familias no ha podido ser identificada la lesión genética causal.
- Se recomienda asesoramiento genético familiar con médicos genetistas especializados y la cuidadosa selección de los donantes en caso de indicación de TACPH.
- El diagnóstico debe sospecharse en pacientes con:
- Historia personal de múltiples cánceres.

- Antecedente de larga evolución de trombocitopenia, propensión a sangrado o macrocitosis.
- Pariete en primer o segundo grado con un tumor sólido relacionado a predisposición germinal (i.e. sarcoma, cáncer de mama a temprana edad o tumor cerebral).
- Uñas anormales o pigmentación de la piel, leucoplaquia oral, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad del hígado inexplicable, linfoedema, infecciones atípicas, deficiencias inmunes, baja estatura, entre otros (en el paciente o en un familiar en primera o segundo grado).
- Los genes más frecuentemente afectados son: *ANKRD26*, *DDX41*, *GATA2* y *RUNX1*.
- Los síndromes pueden dividirse en tres grandes grupos:
 - **Sin desorden pre-existente ni disfunción orgánica**
 - CEPBA: se hereda una copia mutada, posee una penetrancia casi completa, en estado bialélico el pronóstico es favorable
 - *DDX41*: <0,7% de las neoplasias mieloides, existe un subgrupo significativo de mutaciones bialélicas, mediana de edad de 62 años, alta penetrancia, leucopenia con MO hipocelular y displasia eritroide, pronóstico desfavorable, posible respuesta a lenalidomida
 - **Acompañando un desorden plaquetario pre-existente**

Suelen presentar sangrados fuera de relación a su recuento plaquetario o requerir transfusiones frente a una intervención quirúrgica

 - *RUNX1*: autosómico dominante, presentación clínica y afectación de la función plaquetaria variable, la agregación plaquetaria *in vitro* suele estar afectada, con una penetrancia del 44% y una edad al diagnóstico de SMD/LMA de 33 años.
 - *ANKRD26*: autosómico dominante, trombocitopenia moderada por afectación de en la formación de proplaquetas, la agregación plaquetaria *in vitro* suele ser normal y los niveles de TPO elevados.
 - *ETV6*: autosómico dominante, trombocitopenia variable con plaquetas de tamaño normal, megacariocitos hiposegmentados y moderada diseritropoyesis.
 - **Asociado con la disfunción de otro órgano u otras alteraciones fenotípicas no hematológicas**
 - *GATA2*: es un factor de transcripción que regula la hematopoyesis, la autoinmunidad, la inflamación y el desarrollo. La mediana de presentación es 20 años, 64% con infecciones, 21% con SMD/LMA y 9% linfoedema. Se asocia a monosomía 7 o +8, MO hipocelular y displasia multilínea, incremento de la fibrosis reticulínica y el 70% evoluciona a SMD/LMA, a una edad mediana de 29 años.
 - Asociado a un síndrome de falla medular hereditario, desórdenes de la biología de los telómeros (anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, síndrome de Noonan, neurofibromatosis, síndrome de Down, entre otros (ver capítulo correspondiente).

Nivel de evidencia: 2A.

Clasificaciones

El grupo FAB, en 1982, realizó la primera clasificación sistemática en base a un criterio morfológico, que tenía en cuenta el porcentaje de blastos, la presencia de monocitosis y el porcentaje de sideroblastos en anillo (SA), definiendo 5 subtipos AR, ARSA, AREB, AREB-T, LMMC.

La OMS, desde 2001 hasta la última clasificación de 2016, introdujo sucesivos cambios sucesivos, agregando entidades, fijando el límite de <20% para el diagnóstico de LMA y, al haber excluido los pacientes con LMMC, se define un nuevo grupo de NMP/SMD.

Tabla 9. Clasificación OMS (2016)

Nombre	Lineas Displ	Citopenias	SA	Blastos SP o MO	Cariotipo Convencional
SMD con displasia unilínea (SMD-DU)	1	1-2	<15%/ <5%#	MO<5%, SP<1% s/bastones de Auer	Cualquier hallazgo, menos del(5q)
SMD con displasia multilínea (SMD-DM)	2-3	1-3	<15%/ <5%#	MO<5%, SP<1% s/bastones de Auer	Cualquier hallazgo, menos del(5q)
SMD con sideroblastos en anillo y displasia unilínea (SMD-SA-DU)	1	1-2	≥15%/ ≥5%#	MO<5% SP<1% s/ bastones de Auer	Cualquier hallazgo, menos del(5q)
SMD con SA y displasia multilínea (SMD-SA-DM)	2-3	1-3	≥15%/ ≥5%#	MO<5% SP<1% s/ bastones de Auer	Cualquier hallazgo, menos MDS con del(5q)
SMD asociada con del (5q) aislada	1-3	1-2	No o aislados	MO<5%, SP<1% s/ bastones de Auer	Del(5q) aislado o acompañado que no sea -7/del(7q)
SMD con exceso de blastos tipo 1 (SMD-EB-1)	0-3	1-3	No o aislados	MO 5%-9% SP 2%-4% s/ bastones de Auer	Cualquier hallazgo
SMD con exceso de blastos tipo 2 (SMD-EB-2)	0-3	1-3	No o aislados	MO 10%-19% SP 5%-19% o bastones de Auer	Cualquier hallazgo
SMD no clasificable (SMD-I)					
con 1% blastos en SP	1-3	1-3	No o aislados	MO <5%, SP 1% s/ bastones de Auer	Cualquier hallazgo
displasia unilínea y pancitopenia	1	3	No o aislados	MO<5%, SP<1% s/ bastones de Auer	Cualquier hallazgo
basada en hallazgos citogenéticos	0	1-3	<15%	MO<5%, SP<1% s/ bastones de Auer	Ver tabla 7

en presencia de mutaciones en SF3B1

Nivel de evidencia para ambas clasificaciones: 1

Sistemas de predicción de riesgos**IPSS (Índice Pronóstico Internacional)**

Es uno de los scores más ampliamente utilizados y es considerado el patrón oro de los sistemas de predicción de riesgo.

Tabla 10. IPSS. Puntaje de las variables pronósticas incluidas.

Variable	0	0,5	1	1,5	2
% de blastos MO	<5	5-10		11-20	21-30
Cariotipo*	bueno	intermedio	pobre		
Citopenias**	0/1	2-3			

Cariotipo*:

Bueno: normal, -Y, del (20q), del (5q).
 Pobre: alteraciones del cromosoma 7, alteraciones complejas (3 o más).
 Intermedio: +8 y otras anormalidades.
 Citopenias**: Hb <10 g/dL, neutrófilos <1,8x10⁹/L, plaquetas <100x10⁹/L

Tabla 11. Sobrevida y tiempo a la transformación leucémica

Grupo de riesgo	Puntaje	Mediana de sobrevida (años)	Tiempo a la progresión a LMA del 25% (años)
Bajo	0	5,7	9,4
Intermedio I	0,5 - 1,0	3,5	3,3
Intermedio II	1,5 - 2,0	1,2	1,1
Alto	≥ 2,5	0,4	0,2

Nivel de evidencia: 1

WPSS (Índice de Pronóstico basado en la Clasificación de la WHO 2001)

Se caracteriza por ser un sistema dinámico (realizable en cualquier etapa evolutiva), jerarquiza el requerimiento transfusional y lograr mejor estratificación de los SMD. Excluye LMMC, SMD-t (secundarios o relacionados a terapéutica) y los SMDi (síndromes mielodisplásicos inclasificables). Malcovati y col., 2011, proponen límites de hemoglobina de acuerdo al sexo: Mujeres <8 g/dL y Varones <9 g/dL, en vez del requerimiento transfusional, por ser considerado un parámetro subjetivo.

Nivel de evidencia: 2 A

MDARSS (Sistema de Pronóstico del M. D. Anderson Cancer Center)

Las variables incluidas en este sistema son: estudio citogenético, recuento plaquetario, nivel de hemoglobina, estado funcional, recuento de leucocitos, porcentaje de blastos en MO, edad y requerimiento transfusional.

Nivel de evidencia: 2 A

IPSS-R (IPSS Revisado)

Se basa en la evaluación de 7012 pacientes y define 5 grupos de riesgo. Utiliza las mismas variables del IPSS pero subdivididas en más categorías de acuerdo a la profundidad de las citopenias, porcentaje de blastos y 5 grupos para el cariotipo.

La Tabla 14 muestra una comparación entre los diferentes índices de pronóstico publicados.

Tabla 12. IPSS-R. Puntaje de las variables pronosticas incluidas.

Característica	0	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0
Riesgo citogenético	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Pobre	Muy Pobre
% blastos en MO	0 - 2		3 - 4,9		5 - 10	> 10	
Hemoglobina (g/dL)	≥ 10		8 - 9,9	< 8			
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	≥ 100	50 - 99	< 50				
Neutrófilos (x 10 ⁹ /L)	≥ 0,8	< 0,8					

Riesgo citogenético*:

Muy bueno: del(11q), -Y

Bueno: normal, del(12p), del(20q), del(5q) aislado o acompañado. Intermedio: del(7q), +8, i(17q), +19, cualquier otro hallazgo clonal Alto: -7, rearrreglos (3q), 2 alteraciones que incluyan -7/del(7q) Cariotipos complejos (= 3 alteraciones citogenéticas)

Muy alto: cariotipos complejos (> 3 alteraciones citogenéticas)

Tabla 13. Sobrevida y probabilidad de transformación leucémica según IPSS-R

Grupo de riesgo	Puntaje	Sobrevida mediana (años)	Progresión a LMA del 25% (años)
Muy bajo	0- 1,5	8,8	NA
Bajo	>1,5- 3,0	5,3	10,8
Intermedio	>3,0- 4,5	3,0	3,2
Alto	>4,5- 6,0	1,6	1,4
Muy alto	>6,0	0,8	0,73

LMA: leucemia mieloide aguda; NA: no alcanzada.

Nivel de evidencia: 1

Tabla 14. Comparación entre índices pronóstico

Variables	IPSS	WPSS	MDARSS	IPSS-R
LMMC	con GB < 12 x 10 ⁹ /L	NO	SÍ	con GB < 12 x 10 ⁹ /L
SMD 2°	NO	NO	SÍ	NO
Trat. previos	NO	SÍ	SÍ	NO
Grado de Citopenia	Limitado	Dependencia transfusional o niveles de Hb adaptados a sexo	Trombocitopenia y dep. transfusional	Categorías por cada citopenia
Grupos por Cariotipo	3 (Bueno, interm., pobre)	=IPSS	2 (Bueno+interm. vs pobre)	5 (Muy bueno, bueno, interm., pobre y muy pobre)
Casos Pediátricos	NO	Desconocido	Desconocido	NO

GB: Glóbulos blancos; IPSS: Índice Pronóstico Internacional; IPSS-R: IPSS revisado; WPSS: Índice Pronóstico basado en la Clasificación de la WHO 2001; MDARSS: Sistema Pronóstico del M. D. Anderson Cancer Center.

Nivel de evidencia: 2 A

Otros factores con valor pronóstico: la edad, beta 2 microglobulina, FM 2 o 3, expresión de TP53 por inmunohistoquímica, LDH elevada, hipoalbuminemia, presencia de mutaciones en genes específicos y comorbilidades han sido útiles para predecir pronóstico.

Nivel de evidencia: 2 A

Tratamiento

La terapéutica debe ser individualizada para cada paciente, se recomienda considerar edad, performance status, grupos de riesgo y comorbilidades.

Tratamiento de SMD bajo riesgo

IPSS: bajo/intermedio-1, IPSS-R: muy bajo/bajo /intermedio*,

WPSS: muy bajo/ bajo/ intermedio

**IPSS-R intermedio puede ser considerado como de riesgo bajo para el manejo clínico en función de un puntaje $\leq 3,5$ o la edad, PS, y otras variables pronósticas como LDH y ferritina sérica, aplicando ajustes en su cálculo.*

Este grupo tiene una supervivencia > 3 años y con baja probabilidad de transformación a LMA.

El **objetivo del tratamiento** en los pacientes con SMD de bajo riesgo es mejorar la sintomatología y la calidad de vida. Como aun ningún tratamiento ha demostrado un incremento de la supervivencia en los

pacientes de bajo riesgo, no está justificada su indicación en ausencia de sintomatología. Por ende, mientras sólo presente citopenias leves, sin progresión y esté asintomático, se aconseja sólo observación.

Opciones terapéuticas

1. Tratamiento de soporte:
 - transfusión de hemocomponentes (GR, plaquetas)
 - agentes estimulantes (eritropoyetina, G-CSF)
 - quelantes de hierro
2. Lenalidomida
3. Tratamiento inmunosupresor
4. Agente hipometilante (azacitidina, primera opción)
5. Trasplante alogénico

1- Tratamiento de soporte

El tratamiento de soporte está orientado a mejorar los síntomas provocados por las citopenias y corregir la sobrecarga de hierro transfusional.

1A. Recomendaciones sobre tratamiento de la anemia

El soporte transfusional debe ser individualizado en este grupo de pacientes. Los criterios transfusionales no dependen de un valor preestablecido de hemoglobina, sino de las manifestaciones clínicas y de las comorbilidades. Se recomiendan productos leuco-depletados y filtrados.

Nivel de evidencia: 2

Para decidir el empleo de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) se debe emplear el modelo predictivo de respuesta que incluye la dependencia transfusional (≥ 2 concentrados de hematíes al mes) y los niveles de eritropoyetina endógena (≥ 500 UI/L). No se recomienda usar AEE en pacientes con los 2 factores adversos. Se aconseja iniciar con dosis altas para optimizar el tratamiento. Dosis sugeridas: Eritropoyetina (EPO): 40.000-60.000 UI/semana. Las guías italianas recomiendan dosis de EPO de hasta 80.000 UI/semana.

ANMAT aprobó en junio de 2019 el uso de eritropoyetina humana recombinante alfa en SMD de bajo riesgo o intermedio-1 con eritropoyetina sérica de 200 mU/mL.

Darbopoetina (DPO) dosis única de 300 mcg/semana (no disponible en nuestro país).

Nivel de evidencia: 2A

La evaluación de la respuesta se debe realizar a las 8-12 semanas, pero con el uso de dosis altas se recomienda un control preliminar a las 4 semanas como también el empleo de los criterios de respuesta eritroide del IWG. En caso de respuesta eritroide, se debe ajustar la dosis o frecuencia, si fuera necesario, con el objetivo de conseguir una Hb estable no superior a 12 g/dL. En caso de falta de respuesta se sugiere añadir G-CSF (300 mcg/semanales administrados en 1 a 3 dosis por semana), durante otras 8 semanas adicionales. Se observaron respuestas con EPO sola entre el 37-50%, Epo + G-CSF entre 36-76%.

En pacientes con anemia refractaria sideroblástica se recomienda utilizar el tratamiento combinado de EPO con G-CSF desde el inicio, pero, si no hay respuesta hematológica a las 16-20 semanas, se recomienda suspenderlo. Si se observa una pérdida de la respuesta, se recomienda descartar ferropenia, y en caso de estar presente, iniciar ferroterapia.

También debe descartarse un cambio en el estado de la enfermedad mediante evaluación de la médula ósea.

1B- Recomendaciones sobre el tratamiento de la neutropenia

No se deben emplear antibióticos ni factores de crecimiento (G-CSF o filgrastim) profilácticamente en pacientes neutropénicos con SMD. G-CSF estaría indicado en pacientes con neutropenia febril o con neutropenia e infecciones severas recurrentes. *Nivel de evidencia 2A.*

1C- Recomendaciones sobre el tratamiento de la trombocitopenia

El objetivo del tratamiento de la trombocitopenia es evitar o tratar las hemorragias graves. El soporte

transfusional debe ser restrictivo, debido al riesgo de alosensibilización y refractariedad plaquetaria. No hay una cifra umbral de plaquetas para indicar las transfusiones plaquetarias, éstas se realizan en presencia de sangrado o de factores de riesgo para el mismo. *Nivel de evidencia 2A.*

El uso de agentes trombotopoyéticos (romiplostim y eltrombopag) como tratamiento de soporte en los SMD está todavía en desarrollo y no se recomienda fuera de ensayos clínicos. Sin embargo, pueden considerarse en pacientes con trombocitopenia severa, con menos del 5% de blastos en MO y con compromiso de vida. Indicación fuera de prospecto (*off label*).

Nivel de evidencia: 2B.

Ácido aminocaproico u otros agentes antifibrinolíticos puede ser considerado en sangrado refractario a la transfusión de plaquetas.

Nivel de evidencia: 2B

1D- Recomendaciones sobre el uso de quelantes del hierro

Está recomendado en los pacientes con SMD que reciben tratamiento transfusional periódico y tienen una expectativa de vida razonable (al menos un año) y en candidatos a trasplante hematopoyético.

El tratamiento quelante debe ser iniciado precozmente, una vez establecida la dependencia transfusional, y/o presencia de ferritina >1000 ng/ml con IST (Índice de saturación de transferrina) > 60%, con el objetivo de mantener la ferritina <1500 ng/mL y el hierro hepático (medido por resonancia magnética) < 7 mg/gr (\pm 100 μ mol/gr).

Puede utilizarse deferoxamina subcutánea o deferasirox oral. La nueva formulación de deferasirox ofrece una mejor tolerancia en comparación con las tabletas dispersables.

Deferasirox: dosis 20-30 mg/kg/d con ferritina > 1000 ng/mL, ajustándola según los valores de ferritina, hierro hepático (RM) y la tolerancia. Si ferritina entre 500-1000 ng/mL y el hierro hepático controlado, se sugiere 10-20 mg/kg/día y considerar su suspensión temporal si la ferritina es < 500 ng/mL y el hierro hepático está controlado. Se debe controlar los valores de creatinina y el perfil hepático, y vigilar la aparición de toxicidad cutánea o digestiva. Valores de depuración de Cr <40 ml/min no deben recibir quelación.

Nivel de evidencia: 2A

El estudio recientemente publicado fase 2 deferasirox vs placebo (Telesto) mostró una reducción del riesgo de 36,4% en la SLE en pacientes quelados pero sin diferencias significativas en la SG.

Nivel de evidencia: 1

2- Recomendaciones sobre el tratamiento con lenalidomida

La lenalidomida es de elección en pacientes con delección 5q que tienen anemia sintomática y/o dependencia transfusional con baja probabilidad de respuesta a EPO y en los que haya fracasado este tratamiento. La dosis recomendada es de 10 mg/día durante 21 días cada 28 días. El tratamiento debe mantenerse un mínimo de 3 ciclos antes de considerar su suspensión, y en ausencia de respuesta, no debe prolongarse más allá de 4 ciclos. La duración del tratamiento en los pacientes respondedores es indefinida y se continúa hasta fallo de respuesta o progresión. Se reporta respuesta transfusional global en 76%, con independencia transfusional en 67% de los pacientes. Los efectos adversos más importantes fueron neutropenia y trombocitopenia severa (55% y 45%). Debe prestarse atención a las toxicidades, fundamentalmente hematológicas, y realizar ajuste de dosis en función de las mismas. En caso de pérdida de respuesta se debe reevaluar al paciente para descartar progresión de la enfermedad.

Nivel de evidencia: 1

También se puede considerar en casos seleccionados sin delección 5q en quienes se observa una tasa de respuesta del 26%. La combinación con eritropoyetina podría mejorar la respuesta en este grupo de pacientes. Ambas indicaciones en este grupo de pacientes son fuera de prospecto (*off label*).

Nivel de evidencia: 2A

3- Recomendaciones sobre el tratamiento inmunosupresor (TIS)

Las indicaciones en SMD de bajo riesgo son muy limitadas y mayormente acotadas a pacientes con SMD hipoplásicos. También puede ser indicado en pacientes sin respuesta a otras líneas previas de tratamiento y que presenten factores asociados a elevada probabilidad de respuesta: edad inferior a 60 años, HLA DR15,

IPSS RB/Int-1, menor duración del requerimiento transfusional, ausencia de blastos en MO, MO hipoplásica, clon HPN y cariotipo sin alteraciones o presencia de trisomía 8.

Se basan en el uso de globulina anti-timocítica (ATG) asociada o no a ciclosporina. Este tratamiento es complejo y tiene una toxicidad importante, por lo que únicamente debe ser administrado en centros con experiencia.

Nivel de evidencia: 2B.

4- Recomendaciones sobre el uso de hipometilantes

Podría considerarse su indicación en pacientes con SMD de bajo riesgo sin respuesta o fracaso a EPO, o con del (5q) que no responden a lenalidomida. Además de la dosis recomendada en SMD de alto riesgo de 75 mg/m² x 7 días, el esquema de 5 días parece una opción razonable en este grupo de pacientes. El manejo global de AZA es el mismo que en los pacientes de alto riesgo y la tasa de respuesta oscila entre 30-47% con una duración de respuesta ≤ 10 meses.

Nivel de evidencia: 2A

5- Recomendaciones sobre el trasplante alogénico

En los pacientes jóvenes se debe realizar un estudio HLA junto a sus hermanos al momento del diagnóstico. El trasplante no es una opción de primera línea. Sin embargo, debe considerarse individualmente.

En pacientes con expectativa de vida de varios años se ha demostrado el beneficio de postergar el trasplante hasta el momento en que se profundizan las citopenias, aumenta el número de blastos o presentan progresión citogenética.

Sin embargo, en pacientes jóvenes que debutan sin alteraciones citogenéticas, ni blastos en sangre periférica, pero con citopenia/s severa/s, refractarios a otros tratamientos, se considerará la posibilidad de realizar un trasplante temprano para evitar la morbimortalidad por sangrado, infección o sobrecarga de hierro.

Nivel de evidencia: 2A.

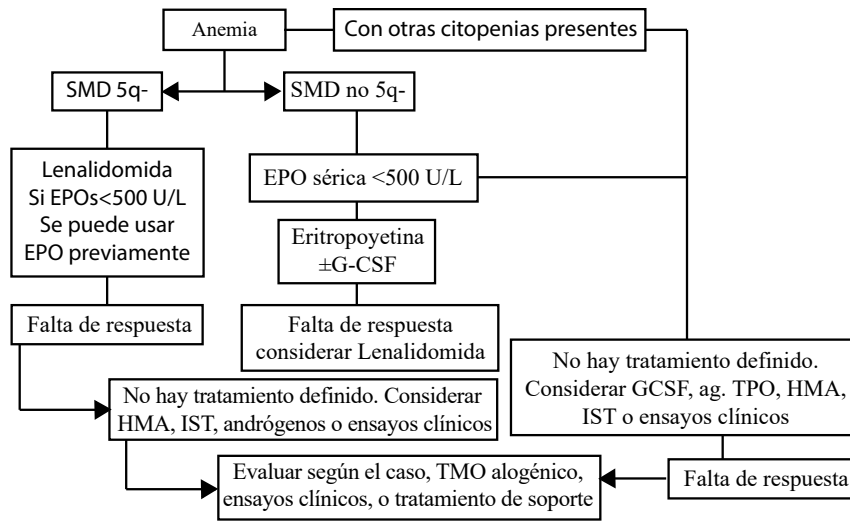
Los pacientes con anormalidades del cromosoma 7 y cariotipo complejo presentan indicación de trasplante de CPH al momento del diagnóstico, independientemente del grupo IPSS-R.

En aquellos pacientes sin cariotipo desfavorable y sin aumento de blastos, la presencia de ciertas anormalidades moleculares de peor pronóstico también indicaría la necesidad de considerar trasplante.

Nivel de evidencia: 2B.

6- Nuevas opciones de tratamiento de la anemia en los SMD de BR

Luspatercept: agente madurativo de la eritropoyesis: demostró capacidad de incrementar la hemoglobina con limitada toxicidad en un estudio fase 2 en pacientes con SMD de bajo riesgo con dependencia transfusional con respuesta insuficiente a la eritropoyetina y sideroblastos en anillo. Se reportó 63% de respuesta eritroide y 38% de independencia transfusional. La dosis es de 1 mg/kg SC cada 3 semanas. El estudio de fase 3 no mostró predictores de respuesta. No aprobada por ANMAT al cierre de esta edición la molécula está disponible solo como uso compasivo.

Figura 2. Manejo de la Anemia en Pacientes con Bajo Riesgo**Tratamiento de alto riesgo**

Los pacientes de riesgo alto se encuentran definidos por:
IPSS >1,5 o un IPSS-R >4,5 y WPSS >3

IPSS-R intermedio puede ser considerado como de riesgo alto para el manejo clínico en función de un puntaje >3,5 o la edad, PS y otras variables pronósticas como LDH y ferritina sérica, aplicando ajustes en su cálculo.

Este grupo de pacientes tiene una sobrevida <1,5 años con alta probabilidad de transformación a LMA.

Objetivos del tratamiento

Los objetivos del tratamiento son: prolongar la sobrevida, retrasar la progresión a leucemia aguda y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

1. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)

El TCPH es la única opción terapéutica con fines curativos y debe ser considerado como primera opción terapéutica.

Es necesario evaluar los siguientes aspectos:

1. Comorbilidades/Edad
2. Disponibilidad de donante
3. Necesidad o no de citorreducción

Al diagnóstico se debe valorar al paciente según estado funcional, índice de comorbilidades (recomendado el HCT-CI) e iniciar estudios de histocompatibilidad del paciente y potenciales donantes familiares.

La necesidad de citorreducción previa al trasplante, se decidirá de acuerdo a las siguientes circunstancias:

1. Porcentaje de blastos en médula ósea (>10% de blastos en médula ósea)
2. Patrón evolutivo de la enfermedad
3. Tiempo de demora para realizar el trasplante
4. Intensidad del acondicionamiento

(Consultar capítulo de Trasplante)

Nivel de evidencia: 2 A

2. Tratamiento hipometilante. Es el tratamiento de elección en pacientes de alto riesgo no candidatos a TCPH. Existen 2 drogas hipometilantes aprobadas por la FDA (*Food and Drug Administración*) y por ANMAT:

- Azacitidina (AZA) 75mg/m²/día por 7 días consecutivos cada 28 días, en forma subcutánea.
- Decitabina (DAC) 20 mg/ m²/día por 5 días, cada 28 días, en forma endovenosa.

En relación a la administración de azacitidina existen esquemas alternativos de 5 días, pausa de 2 días y 2 días adicionales o la utilización de la dosis total correspondiente administrada en 5 días consecutivos con

respuestas similares pero eficacia a largo plazo incierta.

A pesar de que ambas drogas logran similares tasas de respuesta, sólo la azacitidina ha demostrado mejoría en la sobrevida en estudios randomizados. El beneficio en la sobrevida se observa, no sólo en pacientes que logran remisión completa (RC), sino también en aquéllos con respuesta parcial (RP) o mejoría hematológica (MH). Se recomienda en todos estos casos mantener el tratamiento con AZA hasta progresión de enfermedad.

Se recomienda evaluar la respuesta después del 6° ciclo con AZA y después del 4-6° ciclo con DAC.

El fallo primario se define como falta de respuesta o progresión y tiene una media de sobrevida de 8,6 meses. El fallo secundario, se define como recaída después de una respuesta inicial, con una sobrevida media de 6,4 meses.

Efectos adversos.

- 1) Hematológicos: las citopenias son frecuentes. Se aconseja no disminuir la dosis ni retrasar los ciclos, lo que podría disminuir la efectividad del tratamiento. Si persisten las citopenias reevaluar el paciente, y de confirmarse que la causa es por toxicidad, se podría considerar un ajuste de dosis.
- 2) No hematológicos: reacción en el sitio de la inyección. Se aconseja separar las inyecciones más de 2 cm, no superar los 4 cm³ por inyección y aplicar cremas con anti-inflamatorios no esteroides. En caso de efectos adversos puede darse endovenoso.

Nivel de evidencia: 2A.

Consideraciones especiales en pacientes de riesgo alto con mutaciones en TP53

En un estudio de un único centro, el uso de decitabine en un esquema de 10 días se asoció con respuesta favorable y desaparición (aunque incompleta) de la mutación. Aunque la respuesta no fue duradera, su uso puede ser considerado como efectivo, inducir remisión clínica y proveer una terapia puente al TCPH en ciertos pacientes. Sin embargo, debido a la alta citotoxicidad, se recomienda su administración en un centro con soporte adecuado equivalente al necesario para un tratamiento quimioterápico antileucémico.

Nivel de evidencia: 2B.

Monitoreo del tratamiento

- Hemograma semanal, con los primeros ciclos y luego cada 15 días.
- Controles de la función renal y hepática al comienzo de cada ciclo.
- Medulograma a los 6 y 12 meses y frente a sospecha de progresión de enfermedad.

3- Quimioterapia intensiva. Es una estrategia para disminuir la masa tumoral previa al trasplante en pacientes con jóvenes. El tratamiento de inducción estándar para LMA combinando citarabina y antraciclinas es una opción, logrando un porcentaje de RC de 30-50%, de corta duración, con una mortalidad en inducción de 20-40%. Los pacientes con cariotipo normal y jóvenes tienen mayor posibilidad de obtener RC y mayor sobrevida.

Nivel de evidencia: 2A.

4- Nuevas opciones. Inhibidores de IDH. En el estudio pivotal de ivosidenib (AG-120) se observó una respuesta global del 92% en los 12 pacientes con SMD portadores de la mutación en *IDH1*. Los pacientes lograron independencia transfusional, remisiones hematológicas y moleculares durables y, en algunos pacientes, remisiones completas. Su indicación en estos pacientes se encuentra fuera de prospecto (*off label*) y no está disponible en el país.

Nivel de evidencia 2A.

Tabla 15. Tipos de respuesta según el IWG 2006

(los parámetros deben mantenerse al menos 4 semanas)

- 1. Remisión completa:** a) Médula ósea: $\leq 5\%$ blastos con maduración normal del resto de las líneas.
b) Sangre periférica: Hb ≥ 11 g/dL, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/L$, blastos 0%
- 2. Remisión parcial:** los mismos criterios que en el caso de RC, salvo el porcentaje de blastos que $> 5\%$ (descenso $\geq 50\%$ respecto a antes de iniciar el tratamiento). La celularidad y la morfología no son relevantes
- 3. Enfermedad estable:** no se consigue RC, ni RP, pero no hay evidencia de progresión durante > 8 semanas
- 4. Mejoría hematológica (MH):**
Respuesta eritroide: (Hb pretratamiento < 11 g/dL) Hb aumenta $\geq 1,5$ g/dL Significativa reducción de las transfusiones, al menos de 4 U en 8 semanas comparadas con 8 semanas previas al tratamiento. Solo cuentan las transfusiones con Hb ≤ 9 g/dL o menos
Respuesta de plaquetas: (plaquetas pretratamiento $< 100 \times 10^9$) Aumento absoluto $\geq 30 \times 10^9/L$, para plaquetas $< 20 \times 10^9/L$, incremento a $> 20 \times 10^9/L$ y por lo menos de un 100%
Respuesta de neutrófilos: (pretratamiento $< 1,0 \times 10^9/L$) Aumento por lo menos de un 100% con incremento absoluto $\geq 0,5 \times 10^9/L$
- 5. Fallo:** muerte durante el tratamiento o progresión de la enfermedad caracterizada por empeoramiento de las citopenias, incremento en el% de blastos de la MO o progresión a un subtipo FAB más agresivo/avanzado
- 6. Recaída:** al menos 1 de los siguientes:
a) Regreso al n° de blastos iniciales
b) Descenso del 50% desde la máxima respuesta en la cifra de leucocitos y plaquetas
c) Descenso de Hb $\geq 1,5$ g/dL o dependencia transfusional
- 7. Respuesta citogenética:**
a) Completa: desaparición de la anomalía cromosómica sin aparición de otras
b) Parcial: reducción del 50%
- 8. Progresión de la enfermedad:**
Según el recuento de blastos:
• $< 5\%$: incremento $\geq 50\%$ blastos a $> 5\%$
• 5-10%: incremento $\geq 50\%$ de blastos a $> 10\%$
• 10-20%: incremento $\geq 50\%$ de blastos a $> 20\%$
• 20-30%: incremento $\geq 50\%$ de blastos a $> 30\%$
Progresión o recaída después de MH. Por lo menos una de estas:
- disminución de un 50% de la respuesta máxima de neutrófilos o plaquetas,
- reducción de Hb $\geq 1,5$ g/dL, o
- dependencia transfusional

Actualmente el IWG ha propuesto modificar los criterios de evaluación y respuesta eritroide.

Tabla 16. Tipos de respuesta eritroide según el IWG 2018

- 1- Al momento del diagnóstico dividir a los pacientes en 3 grupos:**
a- No dependientes de transfusiones.
b- Baja carga transfusional: de 3 a 7 UGR en 16 semanas
c- Alta carga transfusional: > 8 UGR en 16 semanas
- 2- Criterios de evaluación de respuesta MH-E (mejoría hematológica eritroide)**
a- No dependientes de transfusiones. Aumento de 1.5 g/dl de Hb en un período de 8 a 16 semanas
b- Baja carga transfusional: MH-E lograr la independencia transfusional en un período de 8 - 16 semanas
c- Alta carga transfusional:
i: Respuesta mayor: lograr la independencia transfusional en al menos un período de 8 semanas.
ii: Respuesta menor: reducción en al menos el 50% de las transfusiones en un período de 16 semanas.

Medidas generales:**Anemia:**

- Transfusiones de GR (En caso de TCPH se recomienda irradiados y filtrados)
- Eritropoyetina si se demuestra su respuesta y utilidad (ver SMD de bajo riesgo)

Quelación:

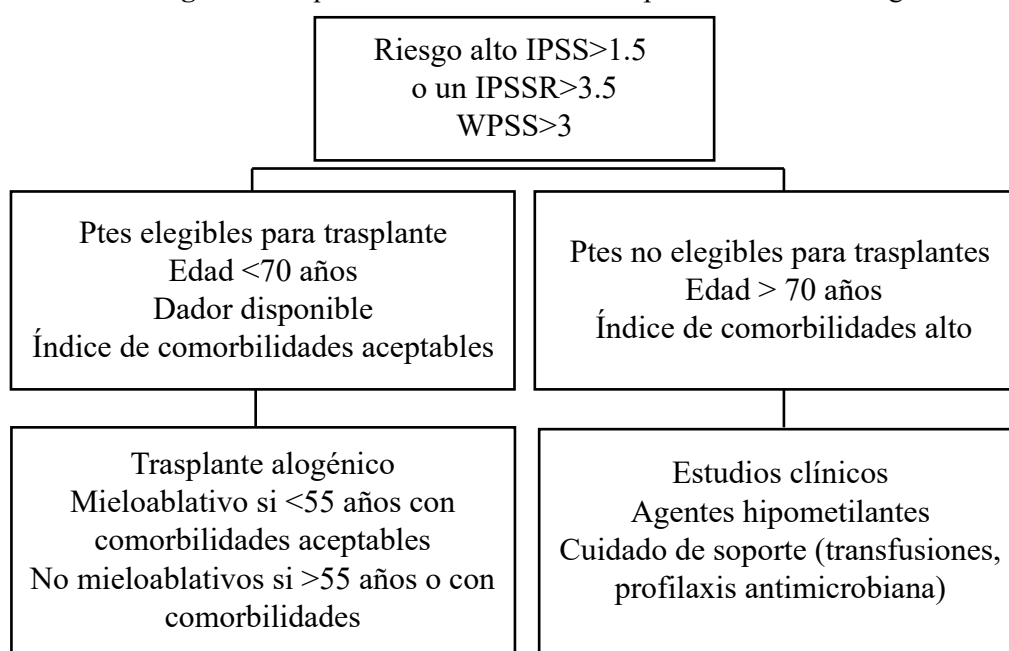
- En candidatos a TCPH. Ver detalle en bajo riesgo: quelación

Neutropenia y fiebre:

- Antibioticoterapia (considerar profilaxis en condiciones especiales)
- Filgrastim hasta superar el episodio.

Hemorragia:

- Concentrados plaquetarios (En caso de TCPH se recomienda irradiados y filtrados)
- Concentrado de factores en presencia de alteración

Figura 4. Esquema de tratamiento de los pacientes de alto riesgo**Bibliografía**

- Bejar R. Clinical implications of gene mutations in myelodysplastic syndromes. Educational Updates in Hematology, EHA. 2016; 58-59.
- Bejar R. CHIP, ICUS, CCUS and other four-letter words. Leukemia. 2017; 31:1869-71.
- Cremers E, Canan A y col. Immunophenotyping for diagnosis and prognosis in MDS: Ready for general application? Best Practice & Research Haematology. 2015;28: 14-21.
- de Witte T, Bowen D, Robin M et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. Blood. 2017; 129:1753-62.
- Fenaux P, Haase D, Santini V et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up y5. Ann Oncol. 2021 Feb;32(2):142-156.
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood. 2012; 120:2454-2465.
- Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD) y Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los Síndromes Mielodisplásicos y la Leucemia Mielomonocítica Crónica. *GESMD, 2020*.
- Killick SB, Carter C, Culligan D et al.; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2014; 164:503-25.

- Olsnes Kittang A (chair), Cavelier L, Dybedal I et al. (Writing committee). *Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndrome and Chronic Myelomonocytic Leukemia*. Nordic MDS Group. 9th update, November 2019
- Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*. 2011; 96:1433-40.
- Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D et al; European Leukemia Net. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013; 122:2943-64.
- Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2018; 93:129-47.
- Myelodysplastic Syndromes. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:60-87.
- Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G et al. Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. *Blood*. 2016; 128:902-10.
- Platzbecker U, Fenaux P, Adès L et al. Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. *Blood*. 2019;133:1020-30.
- Platzbecker U. Treatment of MDS. *Blood*. 2019;133:1096-107.
- Porwit A, Van de Loosdrecht A et al. Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes—proposal from the International/European LeukemiaNet Working Group for Flow Cytometry in MDS. *Leukemia*. 2014, 1-6.
- Saft L, Karimi M, Ghaderi M et al. p53 protein expression independently predicts outcome in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with del(5q). *Haematologica*. 2014; 99:1041-9.
- Steensma D. How I use molecular genetic tests to evaluate patients who have or may have myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2018; 132:1657-63.
- Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edn. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2017, pp. 97-128.
- Tanaka TN, Bejar R. MDS overlap disorders and diagnostic boundaries. *Blood*. 2019; 133:1086-95.

Síndromes de superposición mielodisplasia / neoplasia mieloproliferativa (SMD/NMP):**Introducción**

Son neoplasias clonales mieloides que comparten simultáneamente características fenotípicas mieloproliferativas y mielodisplásicas. Coexisten citopenias (muchas veces con cambios displásicos), estados proliferativos (leucocitosis y/o trombocitosis) con organomegalias.

En la clasificación WHO 2016 se describen las siguientes entidades (Tabla 1):

1. LMMC (leucemia mielomonocítica crónica)
2. LMCa (leucemia mieloide crónica atípica)
3. LMMJ (leucemia mielomonocítica juvenil)
4. SMD/NMP-SA-T (SMP/SMD con sideroblastos en anillo y trombocitosis)
5. SMD/NMP-I (SMP/SMD inclasificable)

Tabla 1. Síndromes de superposición

Subtipo	Sangre periférica	Médula ósea	Molecular
LMMC	Monocitos $\geq 1 \times 10^9$ /L Blastos <20%	Blastos < 20%	<i>BCR/ABL</i> negativo, rearrreglos <i>PDGFRA</i> y <i>PDGFRB</i> negativo
Subtipos LMMC-0 LMMC-I LMMC-II	Blastos < 2% Blastos 2- 4% Blastos 5-19% o bastones de Auer	Blastos < 5% Blastos 5- 9% Blastos 10-19% o bastones de Auer	
LMMC-MP LMMC-MD	Leucocitos $\geq 13 \times 10^9$ /L Leucocitos < 13×10^9 /L		
LMCa	Leucocitos $\geq 13 \times 10^9$ /L Blastos <20% Precursores mieloides $\geq 10\%$ Basófilos < 2% Monocitos < 10% Displasia granulocítica	Blastos < 20%	<i>BCR/ABL</i> negativo, rearrreglos <i>PDGFRA</i> y <i>PDGFRB</i> negativo
LMMJ*	Monocitos $> 1 \times 10^9$ /L Blastos <20%	Blastos < 20%	<i>BCR/ABL</i> negativo. > 90% tiene alteraciones en vías del RAS/MAPK
SMD/NMP-I	Leucocitos $\geq 13 \times 10^9$ /L o Plaquetas $\geq 450 \times 10^9$ /L Blastos <20% Morfología SMD	Blastos < 20% Morfología SMD	<i>BCR/ABL</i> negativo, rearrreglos <i>PDGFRA</i> , <i>PD- GFRB</i> , <i>FGFR1</i> , del(5q), t(3;3)(q21;q26), inv(3) (q21q26) negativo
SMD/NMP-SA-T	Anemia refractaria Pla- quetas $\geq 450 \times 10^9$ /L Si- deroblastos en anillo $\geq 15\%$	Blastos < 5%	<i>SF3B1m</i> + <i>JAK2m</i> o (<i>CALR</i> , <i>MPL</i> <10%)

*Aproximadamente 90% de los pacientes tiene mutaciones somáticas o germinales del *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *CBL*, or *NFI*. Estas mutaciones son mutuamente excluyentes y activan la vía *RAS/MAPK*

1.- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC):**Generalidades**

Criterios diagnósticos:

- Monocitosis $> 1 \times 10^9$ /L y $> 10\%$ de los leucocitos persistente (3 meses)
- No cumplir con los criterios WHO para CML Phi+, PMF, PV, ET *
- Rearreglos *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* o *PCMI-JAK2* negativos (en casos con eosinofilia)

- Menos del 20% de blastos en SP y MO (los promonocitos se cuentan como blastos)
- Displasia de una o más líneas mieloides. **
- Otras causas de monocitosis deben ser EXCLUIDAS

* *En casos sin displasia, el diagnóstico se hace igual por el hallazgo de anormalidades citogenéticas y/o moleculares, o frente a una monocitosis persistente por más de 3 meses excluyendo a todas las causas reactivas*

** *Las monocitosis que pudieran ocurrir en la evolución de una NMP no deben ser clasificadas como LMMC. La presencia de mutaciones como JAK2, CALR o MPL, sugieren una NMP más que una LMMC.*

Características clínicas y fisiopatológicas:

- Incidencia: 1/100.000 habitantes
- Edad mediana: 72 años
- Sexo: predominio masculino
- Mutaciones: presentes en más del 90% y las más frecuentes son *TET2* (~60%), *SRSF2* (~50%), *ASXL1* (~40%), *NRAS* (~15%), *SETBP1* (~15%), *JAK2* <10%.
- Análisis citogenético: alteraciones citogenéticas en 20-30%, incluyen +8, -7, del(7q), del(12p), -Y, +21 y cariotipos complejos.
- Sangre periférica: monocitosis con atipias (núcleos bizarros, citoplasma granulados, entre otros). Anemia y trombocitopenia frecuentes. Leucocitos normales o elevados. Frecuente displasia.
- Citometría de flujo:

Médula ósea: monocitosis con ≥ 2 alteraciones fenotípicas: expresión aberrante de CD56 (aprox 80%) y CD2 (10%-40%), expresión anormal de CD13, HLA-DR, CD11b, CD45, CD33, CD14, CD36, CD64, CD15, etc. Tener en cuenta que ninguna de estas alteraciones fenotípicas es específica de LMMC. Precursores CD34(+) mieloides con alteraciones como expresión de Ags linfoides CD2, CD5, CD7, CD19, CD56, sub-expresión de CD38, alteraciones en CD117, CD13, CD33, CD45 y DR. Marcada disminución de precursores linfoides B CD34(+) CD19(+). Alteraciones en la serie granulocito neutrófilo similares a las encontradas en SMD.

Sangre periférica: evaluación de las diferentes poblaciones de monocitos en función de la expresión de CD14 y CD16: monocitos “clásicos” CD14(+) CD16(-), monocitos “intermedios” CD14(+) CD16(+) y monocitos “no clásicos” CD14 low CD16(+). En LMMC hay un aumento de la población de monocitos “clásicos” en el compartimiento total de monocitos en sangre periférica tomando como referencia un nivel de corte $\geq 94\%$. Esto contribuye al diagnóstico diferencial de LMMC y monocitosis reactiva/ neoplasias mieloides proliferativas con elevada sensibilidad y especificidad. En caso de coexistir inflamación con LMMC y un % de monocitos “clásicos” menor a 94%, la determinación de SLAM (+) es útil para su discriminación.

- Cuadro clínico: esplenomegalia, infiltración de piel, ganglios y serosas. Alrededor del 30% de los pacientes presentan manifestaciones autoinmunes previas o concomitantes.
- Evolución a leucemia aguda en 15-20% de los pacientes
- LMMC oligomonocítica (O-LMMC) (propuesto por diversos grupos de estudio) es una condición en donde el recuento de monocitos en sangre periférica no alcanza el nivel de diagnóstico pero cumple con el resto de los demás criterios incluyendo las características de los monocitos por CMF. Por definición, O-LMMC debe tener: monocitosis en sangre periférica de $0,5 - 0,9 \times 10^9/L$ con $\geq 10\%$ de monocitos en la fórmula leucocitaria.

Pronóstico:

La sobrevida es de 32% a 3 años

- Con respecto a la subdivisión LMMC-MD y LMMC-MP: la mediana de sobrevida es de 16 - 31 meses y 11 - 17 meses, respectivamente. Los patrones mutacionales difieren entre ambos grupos, predominando las mutaciones que afectan las vías del RAS en las formas proliferativas y mutaciones del empalme o *RUNX1* en las formas displásicas
- *ASXL1* se asocia a peor pronóstico. Otros genes como *DNMT3A*, *NRAS*, *RUNX1*, *SETBP1* también han mostrado pronóstico adverso en algunos estudios.

- En un 20-30% de los pacientes se reportan en la BMO agregados de células plasmocitoides dendríticas maduras que forman parte del clon, y que muestran frecuentemente mutación del RAS. Estos agregados se asocian a un aumento de células T reguladoras, a progresión de enfermedad y menor sobrevida

Sistemas de riesgo:

- El IPSS e IPSS-R: excluyen las LMMC proliferativas. El grupo del MD Anderson propuso el sistema MDAPS (*MDA Scoring System for CMML*).
- Otro sistema utilizado es el del grupo español diseñado específicamente para LMMC (CPSS) (Tabla 2)

Nivel de evidencia 2A.

Tabla 2. CPSS (CMML-Prognostic Scoring System)

Variables	Puntaje de las variable		
	0	1	2
OMS 2008	LMMC-I	LMMC-II	-
FAB	LMMC-MD	LMMC-MP	-
Clasificación de riesgo citogenético para LMMC¹	BAJO	INTERMEDIO	ALTO
Dependencia transfusional²	No	Si	-

¹ Clasificación de riesgo citogenético específico para LMMC: riesgo bajo: cariotipo normal y pérdida aislada del cromosoma Y; riesgo intermedio: otras anormalidades; riesgo alto: trisomía 8, cariotipo complejo (3 o más anormalidades) y alteraciones del cromosoma 7.

² Dependencia transfusional: 1 transfusión cada 8 semanas por un periodo de 4 meses

Sobrevida y evolución a LA según índice de riesgo CPSS

Riesgo Puntos	Bajo riesgo 0	Intermedio 1 1	Intermedio 2 2 – 3	Alto riesgo 4 – 5
SV a 5 años%	51	29	11	0
Probabilidad de LMA a 5 años%	24	41	52	100

SV: sobrevida; LMA: leucemia mieloide aguda

Nivel de evidencia 1

Sistemas de riesgo moleculares:

Los avances en el conocimiento de las alteraciones genéticas en LMMC han llevado al desarrollo de modelos pronósticos moleculares, que si bien aún deben ser validados incorporan el pronóstico desfavorable de algunas mutaciones (la más aceptada es ASXL1). Modelo molecular de la Clínica Mayo (Tabla 3). CPSS molecular (Tabla 4) y el modelo del Grupo Francophone.

Tabla 3. Modelo molecular de la Clínica Mayo (MMM)

Factores de riesgo	Riesgo N° factores	Bajo R 0	Interm 1 1	Interm 2 2	Alto R ≥3
Blastos circulantes	Mediana de SV	97m	59 m	31 m	16 m
Hb < 10 g/dl					
Plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L					
Monocitosis > 10 x 10/L					
Mutación ASXL1					

Tabla 4. CPSS molecular (grupo Español de SMD)**CPSS. VARIABLES CITOGENÉTICAS MOLECULARES****ÍNDICE CITOG/MOLECULAR**

Riesgo C/M	Ptos
Bajo R	0
Int 1	1
Int 2	2
Alto R	≥ 3

CPSS: Variables

Pto	Ci-tog	ASXL1	NRAS	SETBP1	RUNX1
0	Bajo	-	-	-	-
1	Int	+	+	+	-
2	Alto				+

Ptos	Índice Ctg/mol	Blastos MO	Leucocitos	Dep transf.
0	Bajo R	< 5	< 13 x 10 ⁹ /L	No
1	Int 1	≥ 5	≥ 13 x 10 ⁹ /L	Si
2	Int 2	-	-	
3	Alto R	-	-	

Riesgo Puntos	Bajo R 0	Int 1 1	Int 2 2 - 3	Alto R ≥4
SV m	NA	64	37	18
LMA 4 a	0%	3%	21%	48%

Nivel de evidencia 2B

Tratamiento:

No está bien establecido en las diferentes guías internacionales, pero hay acuerdo en que debe iniciarse tratamiento si presentan:

- Citopenias severas
- Leucocitosis intensa (algunas guías proponen como valor si es superior a 35x10⁹/L)
- Esplenomegalia sintomática
- Afectación extramedular

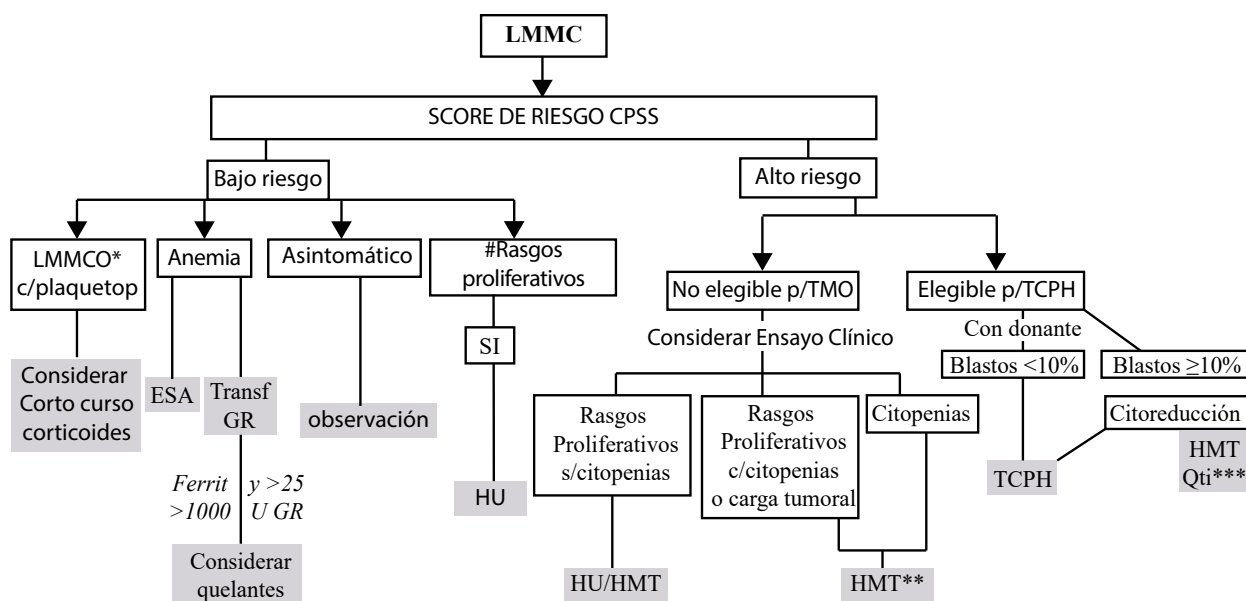
Algunos pacientes tienen una evolución indolente mientras que otros muestran una rápida progresión a leucemia aguda secundaria. El trasplante alogénico de médula ósea sigue siendo la única opción curativa. No existe un consenso firme para los pacientes no elegibles a trasplante.

Los pacientes que no tienen indicación de tratamiento deben monitorizarse al mes del diagnóstico con hemograma y examen clínico. Luego, el mismo podría diferirse cada 2 o 3 meses según la estabilidad que muestre.

1. Eritropoyetina (EPO): si tiene características mielodisplásicas y <10% de blastos el tratamiento está dirigido a corregir las citopenias. La EPO se utiliza con iguales consideraciones que en SMD. Duración media de la respuesta: 7 meses. *Nivel de Evidencia: 2 A.*
2. Corticoides: en aquellos pacientes con LMMC de bajo riesgo y plaquetopenia con alta sospecha de mecanismo inmune se podría intentar un curso corto de corticoides *Nivel de evidencia: 2B.*
3. Hidroxiurea (HU): se indica en pacientes proliferativos para control sintomático y en pacientes con manifestaciones extramedulares. *Comparado con etopósido (VP 16) la respuesta a HU fue 60% vs etopósido 36%, con un tiempo a la respuesta (1,2 vs 3,5 meses) y supervivencia (20 vs 9 meses) Nivel de evidencia: 2 A.*

4. Otras quimioterapias de baja intensidad: en pacientes resistentes o intolerantes a HU, sin blastos (<10%), puede indicarse etopósido o bajas dosis de citarabina. *Nivel de evidencia: 2A.*
5. Hipometilantes: es el tratamiento de elección en aquellos pacientes no candidatos a trasplante. Las tasas de remisión completa son bajas, pero con tasas de respuesta globales de 25 a 58% con decitabina y 14 a 73% con Azacitidina. Las dosis recomendadas son las mismas que para SMD. Los hipometilantes pueden mejorar la hemopoyesis por mecanismo epigenético pero no modifican el tamaño ni la evolución del clon patológico. Estos agentes deberían continuarse hasta la resistencia, intolerancia o progresión de enfermedad. Son factores de mal pronóstico: >10% blastos y las formas mieloproliferativas. *Nivel de evidencia: 2A.*
5. Ruxolitinib: los inhibidores del JAK han demostrado actividad en esta enfermedad especialmente en el subtipo proliferativo controlando la esplenomegalia y los síntomas constitucionales. Están siendo investigados. Actualmente no es una indicación aprobada y no se aconseja su uso fuera de un ensayo clínico. *Nivel de evidencia: 3.*
6. Quimioterapia: en algunos pacientes seleccionados candidatos a trasplante alogénico, con blastos >10% y sin alteraciones citogenéticas desfavorables podría plantearse esquemas similares a los utilizados en la inducción de LMA con citarabina y antraciclinas. Otro esquema, utilizando topotecan 1,25 mg/m² y citarabina 1g/m² por 5 días, mostró RC de 44%. *Nivel de evidencia: 2B.*
7. Trasplante de progenitores hematopoyéticos: única opción curativa para pacientes con LMMC de alto riesgo. A mayor tiempo entre el diagnóstico y la realización del trasplante, los resultados alcanzados son más desfavorables. Sin embargo los pacientes que presentan blastos \geq a 10% o una marcada actividad mieloproliferativa se benefician con tratamiento QT o hipometilantes previo al trasplante. La mayoría no alcanza una respuesta completa previa al trasplante. La mortalidad relacionada al trasplante es alta (30-40%), y la tasa de recaída es elevada (30%), incluso con acondicionamientos mieloablativos. La supervivencia global a los 4 años es de 33%. *Nivel de evidencia: 2A.*

Figura 1. Algoritmo terapéutico



*Se puede considerar si alta sospecha de mecanismo inmune (ej: bajo riesgo con discordancia por plaquetopenia muy severa con abundantes megacariocitos, fenómenos autoinmunes asociados, SV plaquetaria acortada, ineficacia de transfusión de plaquetas)

**Algunos autores favorecen el uso de decitabine en los pacientes muy proliferativos y azacitidina en los más citopénicos.

***La quimioterapia intensiva podría indicarse en pacientes físicamente aptos con alta carga tumoral que deben acceder rápidamente al TCPH

#Leucocitosis > 35X10⁹ /L, esplenomegalia

2-Leucemia mieloide crónica atípica (LMCa);

Generalidades:

Criterios diagnósticos

- Leucocitosis \geq a $13 \times 10^9/L$ a predominio de neutrófilos y precursores mieloides $\geq 10\%$ en sangre periférica (promielocitos, mielocitos, o metamielocitos) con, al menos, displasia mieloide.
- Disgranulopoyesis (incluye cromatina anómala con condensación irregular: *clumping*).
- Ausencia de basofilia ($<2\%$), y de monocitosis ($<10\%$).
- Médula ósea: hipercelular, hiperplasia y displasia granulocítica, con o sin displasia eritroide o megacariocítica.
- Blastos en SP y MO: $<20\%$
- Ausencia: rearrreglos PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, PCM1-JAK2 en presencia de eosinofilia
- Descartar: LMC *BCR-ABL1+*, PMF, PV, ET

Características clínicas y biológicas:

Incidencia: 1/100 (1%) de las LMC típicas

- Edad: 72 años (rango 42- 88)
- Sexo: predominio masculino
- Ausencia: *BCR-ABL1*
- S. periférica: anemia, plaquetopenia ($<100 \times 10^9/L$), leucocitosis ($\geq 13 \times 10^9/L$) con neutrofilia, disgranulopoyesis ($>10\%$), y precursores mieloides $\geq 10\%$. La monocitosis es menor de 10% y, como fue mencionado, no hay basofilia.
- Cuadro clínico: esplenomegalia, LDH elevada y el 29% puede tener fibrosis medular. Curso agresivo (pronóstico pobre).
- Citogenético: Se observan alteraciones en aproximadamente 40% de los pacientes. Las anomalías más frecuentes son +8: 17%; $-7/del(7q)$: 6-8% cariotipos complejos: 4-8%
- Molecular: *ASXL1* (69%), *RAS* (35%), *SETBP1* (48%), *ETNK1* (33%), *CSF3R* $<10\%$. La mutación de *SETBP1* es muy característica de los SMD/NMP y, dentro de ellos, es más frecuente en la LMCa. Se asocia a manifestaciones clínicas de severidad (mayor leucocitosis, anemia y trombocitopenia) y a peor pronóstico.
- Diagnóstico diferencial principal con SMD/NMP-I, otros LMC Ph+, PMF.
- Sobrevida: presentan comportamiento agresivo con sobrevida media de 12 m, desarrollando leucemia aguda un 40% de los casos a 18 meses.

Factores pronósticos.

La edad avanzada, la anemia severa y la leucocitosis severa se asocian a pronóstico desfavorable. Patnaik et al. han propuesto un score no validado aún (*Score Mayo Clinic*)

Edad > 67 años, Hb < 10 g/dL, TET2 mutado

bajo riesgo con 0-1 factor, mediana de SV 18 meses,

alto riesgo con 2-3 mediana de SV 7 meses *Nivel de evidencia: 3*

Tratamiento:

- TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA ALOGÉNICO es el único tratamiento con potencial curativo. La mayoría de los casos inicialmente fueron reportados junto a otros síndromes de superposición. Más recientemente una serie de 21 pacientes con LMCa trasplantados mostró una mediana de SV de 46,8 meses, y otra con 42 pacientes una SV a 5 años de 51% con una SV libre de recaída del 36%. Estas series avalan el valor de esta estrategia en los pacientes candidatos sobre todo si son jóvenes y tienen características de enfermedad agresiva. *Nivel de evidencia: 2A.*
- HIDROXIUREA: es la primera opción terapéutica, la dosis depende de la leucocitosis y las citopenias acompañantes. *Nivel de evidencia: 2A.*
- HIPOMETILANTES: escasos reportes en bajo número de pacientes. *Nivel de evidencia: 3.*
- LENALIDOMIDA: mejoría de los requerimientos transfusionales y citopenias. (reporte de casos).

Indicación fuera de prospecto (*off label*). Nivel de evidencia: 3.

Otros diagnósticos diferenciales de la LMCa

LMCa	LMMC	LNC
Leucocitosis debido a neutrofilia con aumento de precursores $\geq 10\%$ (PM, M y MM) Basófilos $< 2\%$ Monocitos $< 10\%$ Disgranulopoyesis, puede verse Condensación anormal de cromatina	Monocitosis en SP persistente $\geq 1 \times 10^9 /L$ y $\geq 10\%$ de los leucocitos	Leucocitosis $\geq 25 \times 10^9 /L$ Neutrófilos seg/cayados $\geq 80\%$ Precursores (PM, M y MM) $< 10\%$ Mieloblastos raramente Monocitos $< 1 \times 10^9 /L$ No hay disgranulopoyesis
BMO hiper celular c/ proliferación y displasia granulocítica, con o sin displasia eritroide o M _{gk} Blastos en MO y sp $< 20\%$	Displasia en 1 o más linajes • Si no hay displasia, el diagnóstico puede hacerse demostrando clonalidad (ctg o molec), o si persiste monocitosis > 3 m, y se descartaron otras causas	BMO hiper celular con aumento de granulocitos en número y% Maduración granulocítica normal Blastos $< 5\%$
Sin evidencia de reordenamiento de PDGFA, PDGFB o FGFR1, o PMCI-JAK2	Sin evidencia de reordenamiento de PDGFA, PDGFB o FGFR1, o PMCI-JAK2 (excluidos especialmente en casos de Eosinofilia)	Sin evidencia de reordenamiento de PDGFA, PDGFB o FGFR1, o PMCI-JAK2 Mutación de CSF3R u otra activante de CSF3R • o en ausencia de ésta si la neutrofilia persiste > 3 m, hay esplenomegalia y no hay causa reactiva (incluyendo neoplasia c. plasmáticas) y si presente, demostrando clonalidad mieloide (ctg o molec)
Sin criterio WHO p/ LMC BCR-ABL1+, MF1, PV o TE		Sin criterio WHO p/ LMC BCR-ABL1+, MF1, PV o TE

LNC: leucemia neutrofilica crónica. LMC: leucemia mieloide crónica, MF1: mielofibrosis primaria, PV: policitemia vera, TE: trombocitemia esencial. Ctg: citogenético. Molec: molecular

3 - Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ)

Es una entidad poco frecuente y muy agresiva que afecta la primera infancia. Se considera una rasopatía, con mutaciones genéticas adicionales que resultan en progresión

Criterios diagnósticos descriptos en la clasificación WHO 2016.

- I. Características clínicas y hematológicas (las 4 son obligadas)
 - 1.- Monocitosis $\geq 1 \times 10^9 /L$
 - 2.- Blastos en SP y MO $< 20\%$
 - 3.- Esplenomegalia
 - 4.- Ausencia de cromosoma Philadelphia (rearrreglo BCR/ABL1)
- II. Estudios genéticos (con 1 hallazgo es suficiente)
 - 1.- Mutación somática en PTPN11 o KRAS o NRAS
 - 2.- Diagnóstico clínico de neurofibromatosis o mutación de NF1
 - 3.- Mutación germinal y pérdida de heterocigocidad (LOH) de CBL
- III. Si no están los estudios genéticos previos, además de los criterios clínicos enumerados en I ,debe cumplir con los siguientes criterios:
 - 1.- Monosomía 7 u otra anomalía cromosómica o al menos 2 de los siguientes:

- HbF aumentada
- Precusores mieloides o eritroides en sangre periférica
- Hipersensibilidad al GM-CSF
- Hipofosforilación del STAT5

Características clínicas y biológicas:

- Incidencia: 0,12/100.000 niños
- Edad mediana al diagnóstico: 2 años
- Predominio masculino
- Sangre periférica: monocitosis $> 1 \times 10^9 /L$, blastos en SP y MO $< 20\%$, plaq $< 100000/\mu L$. En médula ósea: disminución del número de megacariocitos.
- Cuadro clínico: HbF aumentada, hepatoesplenomegalia, infiltración intestinal, fiebre. Pronóstico pobre.
- Diagnóstico diferencial principal: virosis

Tratamiento:

- Trasplante alogénico (SV 52% a 5 años). *Nivel de evidencia: 2A.*
- Hipometilantes (puente al trasplante). *Nivel de evidencia: 3* (ningún tratamiento demostró evitar la recaída, tasa de recaída: 35%).

4 - Mielodisplasia/mieloproliferativo con sideroblastos en anillo y trombocitosis (SMD/NMP-SA-T, o ARSA-T)

Generalidades

Criterios diagnósticos (WHO 2016)

- Displasia eritroide (con o sin otras displasias) y $\geq 15\%$ de sideroblastos en anillo.
- Blastos $< 1\%$ en SP y $< 5\%$ en MO
- Trombocitosis $\geq 450 \times 10^9/L$ persistente
- SF3B1 mutado, o en su ausencia, sin historia de tratamientos con citotóxicos o factores de crecimiento que justifiquen la displasia/mieloproliferación*
- Ausencia de rearrreglos BCR/ABL1, PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, PCM1-JAK2, o de las alteraciones citogenéticas t(3;3), inv(3) o del(5q)
- Sin historia de NMP, SMD (excepto SMD-SA) u otro SMD/NMP

**El diagnóstico de SMD /NMP-SA-T está fuertemente sustentado por la presencia de SF3B1 mutado (-90%) responsable de las alteraciones mielodisplásicas evidenciadas por los sideroblastos en anillo. También por las mutaciones JAK2 V617F (-50%), CARL (13%) o MPL (<10%), asociadas a la trombocitosis. Otras mutaciones recurrentes son: ASXL1, DNMT3A, SETBP1 y TET2.*

Características clínicas y fisiopatológicas:

- Edad: 71-75 años
- Género: predominio masculino
- Sangre periférica: anemia + trombocitosis ($> 450 \times 10^9/L$)
- Cuadro clínico: similar a SMD (ARSA) y a TE (trombocitosis esencial) con esplenomegalia generalmente moderada. La forma similar a la TE cursa con aumento del riesgo de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas (enfermedad de von Willebrand adquirida).
- Los SMD/NMP-SA-T (portadores de SF3B1) presentan mejor pronóstico que los SMD-SA con displasia en una línea y peor que la TE.
- Curso en general indolente.
- El citogenético es normal en más del 80% de los casos
- Sobrevida: varios años (similar a LMMC de bajo riesgo), tiene baja probabilidad de transformación a leucemia aguda.

Pronóstico:

La *Mayo Clinic* propone este índice:

Factor de riesgo	Ptos
Cariotipo anormal	2
ASXL1 mut	1
SETBP1 mut	1
Hb < 10	1

Riesgo bajo: 0 puntos. Mediana de SV 80 m

Riesgo intermedio: 1 punto. Mediana de SV 42 m

Riesgo alto: ≥ 2 puntos. Mediana de SV 11 meses

*Nivel de Evidencia 2B***Tratamiento:**

- No hay guías formales, las recomendaciones se extrapolan de entidades que muestran similitudes como ARSA y TE.
- El soporte transfusional y la eritropoyetina c/s G-CSF se reserva para formas similares a SMD con anemia y EPO basal ≤ 500 mU/L (se recomienda no superar Hb >12 g/dL para disminuir riesgo de HTA y trombosis). *Nivel de evidencia: 2A.*
- Hay reportes aislados que mostraron respuestas con lenalidomida. Disminuye la carga transfusional entre el 26-57% principalmente si los requerimientos son bajos. El tiempo medio para conseguir dicha respuesta fue 10 semanas. Indicación fuera de prospecto. *Nivel de evidencia: 3.*
- Prevención de la enfermedad tromboembólica (TVE) en pacientes de alto riesgo especialmente portadores de la mutación JAK2, se suele indicar bajas dosis de aspirina y/o hidroxiurea pero controlando la profundización de las otras citopenias que produce. *Nivel de evidencia: 2B.*
- Quelantes de Fe: (consultar capítulo SMD, tratamiento de bajo riesgo)
- Hipometilantes a dosis habituales: no lograron una ventaja en la sobrevida, tasa de respuesta global: 40%. Se reportan ensayos con administración reducida a tres días (resultados preliminares favorables).
- Trasplante de médula ósea: en forma similar a los SMD de bajo riesgo, estaría reservado sólo a aquellos pacientes candidatos que progresan profundizando la citopenia a pesar del tratamiento ofrecido (consultar capítulo SMD, tratamiento de bajo riesgo).

5-SMP/SMD inclasificable:**Generalidades**

Es un cuadro con signos de proliferación y cambios displásicos que no puede ser asignado a ninguna otra categoría

Características clínico fisiopatológicas:

- Incidencia: desconocida
- Edad mediana: 72 años
- Género: predominio masculino
- Sangre periférica: hallazgos más inespecíficos (sin basofilia ni monocitosis). Puede haber trombocitosis $>450 \times 10^9/L$ (18% a 32%) y/o leucocitosis $\geq 13000/mm^3$. La trombocitopenia estaría asociada a peor pronóstico.
- Cuadro clínico: es el más heterogéneo, similar a LMC atípica. Es frecuente la presencia de síntomas constitucionales. Puede haber esplenomegalia. El curso es desfavorable con una mediana de sobrevida de 12 a 24 meses.
- La médula es hipercelular, pueden tener hiperplasia megacariocítica acompañada por intensa mielofibrosis (típica de MPN).
- Molecular: ausencia de rearruglos *BCR- ABL1* o *PDGFR*, del (5q), inv(3) y sin características definidas de los cuadros anteriormente descriptos. *ASXL1* puede encontrarse en 29 a 56 % de los casos. *TET 2*, *SFRF2* y *JAK2* pueden encontrarse hasta en 25%

- Citogenético: inespecífico. La mitad tiene cariotipo normal. La alteración más frecuente es la trisomía 8 (15%).
- Sobrevida global: 1-2 años

Estadificación:

Índice: MDASS Global ha mostrado en series aisladas distinguir categorías pronósticas. *Nivel de evidencia: 2B*

Tratamiento:

- No hay guías establecidas de tratamiento.
- Aquellos pacientes de riesgo alto aptos para tratamiento intensivo deberían ser considerados para trasplante alogénico. *Nivel de evidencia: 2A.*
- Se han reportado tratamientos con hipometilantes, interferón alfa, ciclosporina, inhibidores de JAK2, talidomida, lenalidomida, ATG (timoglobulina). No hay certezas que alguno de estos tratamientos tenga impacto en la evolución de la enfermedad. *Nivel de evidencia: 3.*
- Si predominara el síndrome mieloproliferativo, se puede considerar tratamiento con citorreductores. *Nivel de evidencia: 3*

Bibliografía

- Arber D, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127:2391-405.
- Mughal TI, Cross NC, Padron E et al. An International MDS/MPN Working Group's perspective and recommendations on molecular pathogenesis, diagnosis and clinical characterization of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Hematologica*. 2015; 100: 1117-30.
- Wang SA, Hasserjian RP, Fox PS et al. Atypical chronic myeloid leukemia is clinically distinct from inclassifiable myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014; 123:2645-51.
- Sanova MR, Malcovati L, Komrokji R et al. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. *Blood*. 2015; 125:1857-65.
- Malcovati L, Papaemmanuil E, Ambaglio I et al. Driver somatic mutation identify distinct entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia. *Blood*. 2014; 124:1513-21.
- Padron E, Itzykson R, Lasho T et al. An international data set for CMML validates prognostic scoring systems and demonstrates a need for novel prognostication strategies. *Blood Cancer J*. 2015; 5:e333.
- Such E, Germing U, Malcovati L et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2013; 121: 3005-15.
- Clara JA, Sallman DA, Padron E et al. Clinical management of myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes. *Cancer Biol Med*. 2016; 13:360-72.
- Elena Ch, Galli A, Such E et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2016;128:1408-1417.
- Schwartz L, Marcarehans J. Current and evolving understanding of atypical chronic myeloid leukemia. *Blood Reviews*. 2018, <https://doi.org/10.1016/j.bre.2018.07.004>
- Aref Al Kalif et al. Hypomethylating agents (HMAs) effect on myelodysplastic/myeloproliferative neoplasia unclassifiable (MDS/MPN-U): single institution experience. *Leukemia & Lymphoma*. 2018 pag. 1-4.
- Charlotte M Niemeyer et al. JMML, Who's the driver at the wheel. *ASH*. Jan 22, 2019.
- Jacqueline S González, María Agustina Perusini, Ana L Basquiera et al. Prognostic assessment for chronic myelomonocytic leukemia in the context of the World Health Organization 2016 proposal: a multi-center study of 280 patients. *Ann Hematol*. 2021 Jun;100(6):1439-1449
- Patnaik MM, Tefferi Myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts (MDS-RS) and MDS/myeloproliferative neoplasm with RS and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T) - "2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management". *Am J Hematol*. 2021 Mar 1;96(3):379-394.
- Patnaik MM, Tefferi Chronic Myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2020 Jan;95(1):97-115.

- Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM, et al. Predictors of survival in refractory anemia with ring sideroblasts and thrombocytosis (RARS-T) and the role of next-generation sequencing. *Am J Hematol.* 2016;91(5):492-498
- Palomo L, Meggendorfer M, Hutter S et al. Molecular landscape and clonal architecture of adult myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2020 Oct 15;136(16):1851-1862
- Selimoglu-Buet D, Wagner-Ballon O, Saada V et al. Characteristic repartition of monocyte subset as a diagnostic signature of chronic myelomonocytic leukemia. *Blood.* 2015; 125 (23): 3618-3626.

Anexo. Esquemas de tratamiento:**Agentes hipometilantes****Azacitidina**

- Dosis: 75mg/m²/día, SC, por 7 días. También podría optarse por el régimen 5/2/2*. Se repite el ciclo cada 4 semanas.
- Son necesarios al menos 6 ciclos para evaluar respuesta.

**Las respuestas son similares aunque la ventaja en la SV fue determinada con el esquema de 7 días continuos.*

Decitabina

- Dosis: 20mg/m² IV en infusión por 1 hora, por 5 días. Se repite el ciclo cada 4 semanas.
- Son necesarios al menos 4 ciclos para evaluar respuesta.

Factores estimulantes hematopoyéticos**Eritropoyetina**

- Dosis: 40.000-60.000 UI SC por semana (repartida en 1-3 veces) de forma continua al menos durante 8 semanas para evaluar respuesta. Las guías italianas sugieren dosis hasta 80.000 UI/sem.

Darbopoetina

- Dosis: 150-300 ug/Kg/día 1 vez por semana.

Filgrastim

- Dosis: 1-2 ug/Kg, 1-3 veces por semana, junto con la eritropoyetina.

Hb diana: 10-12 g/dl. Se aconseja no superar los 12 g/dL de hemoglobina.

Inmunomoduladores**Talidomida**

- Dosis: 100 mg/d VO (modificar dosis según tolerancia).
- Vigilar neuropatía periférica.

Lenalidomida

- Dosis: 10 mg/día VO por 21 días cada 4 semanas.
- Monitorizar de forma estricta pacientes con insuficiencia renal previa. La dosis debe modificarse en insuficiencia renal, la cual puede reducirse a 5 mg/día 3 veces por semana en pacientes con una depuración de creatinina <30 ml/min.
- La respuesta deberá ser evaluada 2-4 meses después de iniciado el tratamiento.

Inmunosupresores**ATG**

- Dosis: 3,75 mg/Kg/ día por 5 días (conejo).

Ciclosporina

- Dosis: 5mg/Kg BID VO.
- Ajustar para mantener niveles sanguíneos entre 150-250 ng/mL.

Quelantes de hierro**Deferasirox**

- Dosis: 20-30 mg/Kg VO.
- Monitorizar función renal y hepática mensual. Evitar su uso si la depuración de creatinina es < de 40 ml/min.
- Evaluación audiométrica y oftalmológica pre tratamiento, y luego anualmente.

Deferoxamina

- Dosis: 20-40 mg/Kg /día VO en infusión SC de 12 horas, 5-7 noches por semana.
- Monitorizar función renal, audiométrica y oftalmológica basal y luego anualmente.

Deferiprone

- Dosis: 25 mg/Kg/día VO.

- Agranulocitosis (monitoreo semanal).

Quimioterapia no intensiva

Hidroxiurea:

- Dosis: 500-1000 mg/d VO (ajustar según conteo de leucocitos).

Citarabina

- Dosis: 10-20 mg cada 12 horas durante 10 a 14 días cada 4 a 6 semanas.

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas



Coordinadoras:

Palmer, Silvina
spalmer@hbritanico.com.ar
silpalmer@gmail.com

Rosales Ostriz, María Belén
Belen.Rosales@diaverum.com
belenrosalesostriz@gmail.com

Autores:

Banchieri, Alejandra
Basquiera, Ana Lisa
Berro, Mariano
Ferini, Gonzalo
Fernández Escobar, Nicolás
Fernández, Ramiro
Jarchum, Sol
Longo, Pablo
Napal, Juan
Quarchioni, Micaela
Real, Juan
Remaggi, Guillermina
Requejo, Alejandro
Rivas, María Marta
Staciuk, Raquel
Sutovsky, Daniel
Trucco, José
Vitriu, Adriana
Yantorno, Sebastián

Declaración de conflictos de interés:

María Belén Rosales Ostriz declara haber recibido honorarios por parte de Grupo Biotoscana por concepto de asesoría. Alejandra Banchieri declara formar parte del laboratorio Kemex en el área de fármaco vigilancia y declara no poseer conflictos de interés para la confección de este capítulo. Mariano Berro declara haber recibido honorarios por parte de Sandoz por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El servicio de hematología al que pertenece ha recibido fondos que fueron destinados a solventar el programa de residencia por parte de Abbvie, Janssen, Amgen, Takeda, Servier y Gador. Alejandro Requejo declara haber recibido honorarios por parte de Merck, Sharp & Dohme por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Sebastián Yantorno declara haber recibido honorarios por parte de Amgen, Bristol Myers, Gador y Varifarma por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Introducción	705
Leucemia linfoblástica aguda	706
Leucemia mieloblástica aguda	709
Síndromes mielodisplásicos.....	714
Leucemia linfática crónica.....	718
Leucemia mieloide crónica.....	720
Mielofibrosis	720
Linfomas no Hodgkin (LNH)	724
LNH difuso de células grandes B.....	724
LNH folicular	725
LNH del manto.....	728
LNH T-periférico.....	729
Linfoma de Hodgkin.....	731
Mieloma múltiple.....	733
Anemia aplásica adquirida.....	735
Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría	737
Fallo de injerto y pobre funcionamiento del injerto.....	744
Complicaciones clínicas del trasplante de células progenitoras a mediano y largo plazo.....	746
Enfermedad injerto contra huésped aguda	746
Enfermedad injerto contra huésped crónica	751
Profilaxis infecciosa en alo TCPH.....	760
Vacunas en receptores de alo TCPH.....	763
Complicaciones oculares.....	764
Complicaciones orales.....	766
Complicaciones gastrointestinales	768
Complicaciones hepáticas	771
Complicaciones pulmonares tardías.....	776
Complicaciones cardiovasculares tardías.....	778
Complicaciones endocrinológicas.....	781
Diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis post TCPH.....	782
Neoplasias secundarias.....	785
Complicaciones renales.....	786

Introducción

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) ha evolucionado durante los últimos 50 años; se ha usado como tratamiento para fallos medulares, errores innatos del metabolismo, deficiencias inmunes, enfermedades malignas hematológicas y hasta en tumores sólidos. La efectividad del tratamiento se ve reflejada en el crecimiento constante del número de TCPH realizados en todo el mundo.

Tipos de trasplante:

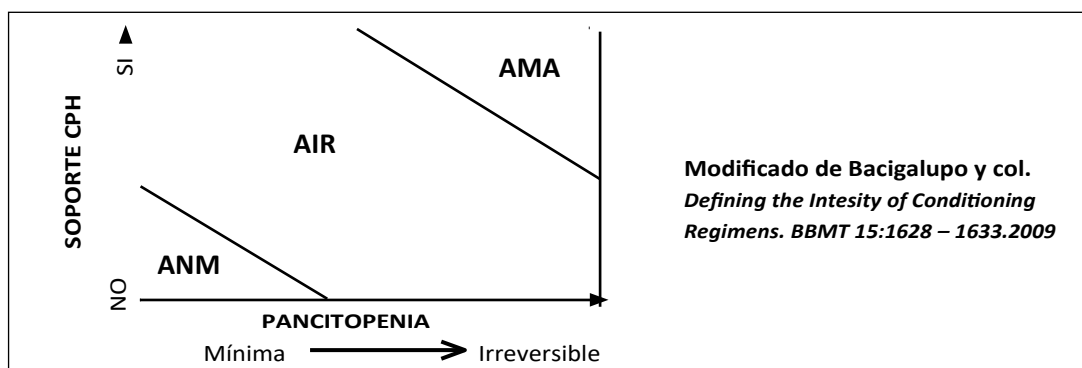
SEGÚN EL TIPO DE DONANTE	
AUTÓLOGO	Las CPH son del propio paciente obtenidas antes de administrar las altas dosis de quimio/radioterapia.
SINGÉNICO	Realizado con hermanos gemelos univitelinos.
ALOGÉNICO	Distinto a un gemelo univitelino A) Donante relacionado histoiéntico (DR) B) Donante relacionado haplooiéntico (DH): comparte al menos un haplotipo. C) Donante no relacionado (DNR): obtenido a partir de los distintos registros internacionales.
SEGÚN LA FUENTE DE CPH: <ul style="list-style-type: none"> • Médula ósea • Sangre periférica • Cordón umbilical 	

Regímenes de acondicionamiento

Intensidad del régimen de acondicionamiento (RA)

Se establecen 3 categorías según duración de la citopenia y requisito de CPH para el soporte:

- 1- **Acondicionamiento mieloablativo (AMA / en inglés MAC):** causa citopenia irreversible y el soporte de CPH es obligatorio.
- 2- **Acondicionamiento no mieloablativo (ANM / NMA):** causan citopenia mínima y pueden utilizarse aún sin el soporte de CPH.
- 3- **Acondicionamiento de intensidad reducida (AIR / RIC):** no se ajustan a los criterios de MAC o NMA. Provoca citopenias de duración variable, y requiere soporte de CPH aunque las citopenias pueden no ser irreversibles.



Evaluación de las comorbilidades

Se utiliza el índice de Sorrow basado en el índice de Charlson. Según las comorbilidades y su gravedad se categoriza al paciente en bajo riesgo (índice 0), riesgo intermedio (índice 1-2) o alto riesgo (índice >2). Contribuye en la evaluación de los pacientes para definir si el paciente es candidato al trasplante, así como la intensidad del acondicionamiento.

Estudio de la quimera post TCPH

El estudio de la quimera puede realizarse por diferentes metodologías: disparidad de sexo y/o de grupo

ABO/Rh, sin embargo, la técnica de mayor sensibilidad es el estudio de los marcadores de STR (*short tandem repeats*) por técnicas de PCR. Se aconseja su realización en forma repetida, hasta varios meses luego de suspendida la inmunosupresión.

Estudio de HLA

El complejo mayor de histocompatibilidad (HLA por sus siglas en inglés) consta de los genes clase I (A, B y C) y clase II (DR, DQ y DP), se encuentra ubicado en el cromosoma 6 y sigue las reglas de herencia mendeliana. Un donante haploidéntico es aquel familiar que comparte un haplotipo con el paciente (más allá de que comparta algún gen del otro haplotipo).

Se recomienda el estudio de HLA por biología molecular (resolución intermedia) de los locus A, B, C, DR, DQ, DP.

Cuando exista discordancia se debe evaluar la presencia y especificidad de anticuerpos anti HLA en el suero del paciente. En la identificación de donantes no relacionados el estudio de HLA siempre debe ser en alta resolución.

Dado las demoras en los tiempos de tipificación, en los casos de pacientes con leucemias agudas y aplasia medular severa que potencialmente sería candidatos a un trasplante alogénico, se recomienda realizar el estudio de HLA al diagnóstico.

Al final de cada patología se incluye un cuadro adaptado de las indicaciones de trasplante según las Guías de EBMT 2019 referencias:

S: indicación corriente de tratamiento. *OC:* opción de tratamiento.

Exper.: dentro de protocolos de estudio. *GNR:* generalmente no recomendado

Bibliografía

- The EBMT handbook. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N. Edición 2019.
- Sorror M et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific-comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005; 106(8):2912-19.
- Sorror M et al. Prospective validation of the predictive power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: a Center for the International Blood and Marrow Transplant Research study. *BBMT*. 2015; 21:1479-87.
- Duarte R et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological disease, solid tumours and immune disorders; current practice in Europe, 2019. *BMT*. 2019, doi.org.1038/s41409-019-051-2.
- Bacigalupo et al. Defining the intensity of Conditioning Regimens. *BMT*. 2009; 15, 1628-1633.

Leucemia linfoblástica aguda

- Alta tasa de respuestas completas con esquemas de inducción (80-90%).
- Sobrevida a largo plazo 35-40% por alta tasa de recaída.
- El estudio de histocompatibilidad del paciente y grupo familiar debe iniciarse al diagnóstico de la enfermedad.

- Trasplante alogénico en pacientes Phi negativos

A. Primera remisión completa (RC1)

A.1. Riesgo estándar

- El estudio MRC-ECOG UKALL XII/E 2993 reportó un beneficio significativo del trasplante alogénico vs QMT/trasplante autólogo (SG a 5 años 62% vs 52%, p=0.02) en pacientes de riesgo estándar. Estudios posteriores de otros grupos (HO18/37 HOVON-SLE 69% vs 49%, p=0.05- y JALSG) confirmaron estos resultados.
- La utilización de protocolos más intensivos de quimioterapia (pediátricos) en adolescentes y adultos jóvenes, así como la determinación de enfermedad residual mínima (ERM) en la evolución del tratamiento, ha permitido definir un grupo de pacientes que no requerirán trasplante como consolidación.

- A partir de los resultados obtenidos con protocolos pediátricos en AYA (SLE y SG cercana al 70%), se recomienda postergar el trasplante en pacientes que logren ERM negativa en RC1.
- Los pacientes con ERM positiva se benefician del trasplante alogénico por sobre la quimioterapia. El tratamiento con blinatumumab/inotuzumab debe ser considerado en estos casos para reducir la carga tumoral pretrasplante.

A.2. Riesgo alto

- Diferentes estudios indican que el trasplante alogénico logra SLE a largo plazo de 40-60%.
- Un metaanálisis de 7 estudios randomizados (n=1274) mostró un aumento significativo en la SG a favor del trasplante en primera remisión.
- Estudios más recientes (MRC-ECOG UKALL XII/E 2993) no confirmaron estos hallazgos.
- El beneficio mencionado ha sido demostrado en pacientes < 35 años (SG 5 años 55% vs 45.1% -p=0.0003- trasplante vs no trasplante) en comparación con aquellos > 35 años (SG 5 años 39.2% vs 37.2% -p=0.9-).
- El estudio del grupo francés GRAALL ha demostrado que en pacientes de alto riesgo que reciben tratamiento con protocolos pediátricos y logran ERM negativa desde la inducción las tasas de SLE y SG (64.7% y 69.5 a 3 años con quimioterapia) son similares a la de los pacientes que realizan el trasplante.
- El uso de protocolos intensivos permite postergar el trasplante en pacientes sin factores de riesgo adicionales que logren ERM negativa.
- En pacientes con ERM positiva el trasplante debe considerarse como primera opción. El tratamiento con blinatumumab/inotuzumab debe ser considerado en estos casos para reducir la carga tumoral pretrasplante.

A.3. Riesgo muy alto

- Pacientes de riesgo muy alto: rearrreglo MLL (11q23), t (8;14), t (1;19), hipodiploidía, delección IKZF1, T temprano, fenotipo símil-Phi, cariotipo complejo (>5 anomalías); deberían considerarse para trasplante independiente de la ERM alcanzada.
- Considerar el uso de blinatumumab/inotuzumab en caso de ERM positiva para disminuir carga tumoral previo al trasplante.

B. Recaídos o refractarios

- El trasplante alogénico constituye la única opción terapéutica en este grupo de pacientes.
- Factores pronósticos más importantes: recaída antes del año y la edad avanzada.
- Alo TCPH DR en RC2: 25-35% SLE a largo plazo.
- En pacientes refractarios a la quimioterapia con baja carga tumoral, el trasplante alogénico ofrece SLE a largo plazo de 10-20%.
- Considerar el uso de blinatumumab/inotuzumab en pacientes recaídos/refractarios no respondedores a la quimioterapia.

- Trasplante alogénico en pacientes Phi positivos

- Los inhibidores de tirosina kinasa (ITK) han aumentado la tasa de RC y, en consecuencia, el número de pacientes que acceden al trasplante.
- Distintos trabajos reportan sobrevida prolongada de 40-60% con quimioterapia + ITK pre y post alo TCPH.
- El uso de ITK como profilaxis de recaída post TCPH resultó beneficioso (recaída molecular 40% vs 69%, p=0.04). El tiempo de duración de ITK no está aún definido.

Acondicionamiento

- Ciclofosfamida (120 mg/Kg) + irradiación corporal total (ICT) (10-12 cGy) continúa siendo el régimen estándar de acondicionamiento, con menores tasas de recaída respecto a acondicionamiento sin radioterapia.
- En menores de 21 años considerar etopósido (1.8 g/m²) + ICT (12 Gy).
- Alternativas sin radioterapia: busulfán EV + ciclofosfamida (SG 66% a 3 años). El agregado de dosis

intermedias de etopósido (BuCyVP) ha mostrado resultados prometedores (SLE y SG 65% y 67% a 2 años) tanto en pacientes en RC1 como en RC2.

- Estudios recientes con regímenes de intensidad reducida muestran resultados comparables a esquemas mieloablativos. Considerar esta opción en pacientes mayores a 45-50 años o con comorbilidades.

Donantes

- El trasplante con donante no relacionado (DNR) mostró resultados similares a los obtenidos con donante relacionado (DR) histoidéntico (MRT, SLE y SG).
- Estudios recientes con donante haploidéntico en RC1 mostraron tasas de SLE y SG similares a aquéllos con DR histoidéntico (47% y 52% a 3 años); sin diferencias en mortalidad no relacionada a recaída.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LLA

Status de la enfermedad	Alo TCPH DR	Alo TCPH DNR histoidéntico	Alo TCPH donante alternativo	Auto TCPH
Phi (-) IRC riesgo estándar con EMR negativa	GNR	GNR	GNR	OC
Phi (-) IRC riesgo estándar/alto con EMR positiva	S	S	S	GNR
Phi (-) IRC alto riesgo con EMR negativa	OC	OC	GNR	GNR
Phi (+) IRC EMR negativa	S	S	OC	OC
Phi (+) IRC EMR positiva	S	S	S	GNR
2RC	S	S	S	GNR
Recaídos/refractarios/ >2RC	OC	OC	OC	GNR

Bibliografía

- Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplant in first complete remission and an autologous transplant is less effective than conventional consolidation/ maintenance chemotherapy in ALL patients: final results of the international ALL trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood*. 2008;111:1827-1833.
- Cornelissen JJ et al. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood*. 2009;113:1375-1382.
- Ribera JM, Oriol A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23:1033–1042, vi.
- Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Naoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of post remission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. A meta-analysis. *Cancer*. 2006; 2657-2663.
- Giebel S et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplantation*. 2018. Epub ahead of print.
- Gupta V et al. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual patient meta-analysis. *Blood*. 2013;121:339-350.
- Jamieson CH, Amylon MD, WongRM, Blume KG. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission using fractionated total-body irradiation and high-dose etoposide: a 15-year experience. *Experimental Hematology*. 2003; 31:981-986.

- Daver N 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. *Hematologica*. 2015;100(5):653-661.
- Ravandi F 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.
- Fielding AK, Richards SM, Chopra R et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 2007;109:944-950.
- Imamura M et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia: potential benefit of medium dose etoposide conditioning. *Experimental Hematology & Oncology*. 2015;4:20.
- Mohty M et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study for the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Hematologica*. 2008;93:303-306.
- Santoro N et al. Unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia: a study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Journal of Hematology & Oncology*. 2017; 10:113.
- Peters C et al. Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2020; 39:295-307.
- DeFilipp Z et al. Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. Updated 2019 Evidence-Based Review from the American Society of Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood and Marrow Transplantation*. 25 (2019):2113-2123.
- Dhedin N et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125:2486-2496.
- Taking a “BiTE out of ALL”: blinatumomab approval for MRD-positive ALL. Curran E et al. *Blood*. 2019;133(16):1715-1719.

Leucemia linfoblástica aguda en pediatría

- Con los regímenes actuales de quimioterapia la mayoría de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) se curan. Sólo el grupo de pacientes que presentan características citogenéticas de riesgo alto y/o mala respuesta a la inducción quimioterápica y cuyo pronóstico de SLE es menor a 50%, tienen indicación de TCPH en 1RC.
- El momento ideal para realizar el TCPH es luego del 3er bloque y no más tarde del 6to bloque de quimioterapia, debiendo esperar entre 3 a 4 semanas de finalizado el mismo para iniciar el acondicionamiento.

Indicaciones actuales según protocolo GATLA 2010 (BFM)

1) En 1RC

En contraste con las recomendaciones anteriores, para este grupo de pacientes con mayor posibilidad de recaída, no se reportan diferencias significativas en SLE con TCPH de donante relacionado o no relacionado.

- Cualquier riesgo con mala respuesta día 33
- Riesgo alto con mala respuesta día 15
- t (9,22) con mala respuesta a la prednisona
- LLA-T con mala respuesta a la prednisona
- t (4,11) en <1 año
- Pro LLA-B con mala respuesta día 33 y >100.000 GB al diagnóstico.
- >100.000 GB al diagnóstico

2) En 2RC

- El TCPH relacionado/no relacionado es indicación para todos los pacientes con LLA-T recaída y aquellos que recayeron durante o dentro de los 6 meses de finalizado el tratamiento quimioterápico.

Pacientes de riesgo alto. Según el inmunofenotipo, el tiempo y sitio de recaída:

- LLA-T.
- Recaídas muy tempranas (antes de los 18 meses del diagnóstico).
- Recaídas tempranas medulares y combinadas (entre los 18 meses del diagnóstico y los 6 meses de finalizado el tratamiento).
- Recaídas de bajo riesgo (tardías o aisladas tempranas no T) que presentan ERM > 10⁻³ luego de la terapia de reinducción (día 28).

Pacientes en los que se logre una ≥3ra remisión, se debe considerar la opción de TCPH con donantes alternativos, si el estado del paciente lo permite

Regímenes de acondicionamiento recomendados. Mieloablativos

- 1) Irradiación corporal total (ICT) en 3 días hiperfraccionado (2 dosis día) + Etopósido 60mg/Kg en 1 día pacientes > de 2 años de edad.
- 2) En pacientes: <2 años, que recibieron Rt dentro de los 18 meses previos o con toxicidad piel por clofarabina se recomienda:
 - Tiotepa -melfalán
 - Tiotepa - busulfán
 - Busulfán - melfalán

Los pacientes pediátricos LLA Ph+, recibirán ITK por un año con posterioridad al TCPH, como profilaxis.

Resumen de las indicaciones de trasplante

Status de la enfermedad	Tx Alo DR	Tx Alo DNR histoidéntico	Alo TCPH donante alternativo
1 RC riesgo bajo	GNR/II	GNR/II	GNR/III
1 RC riesgo alto	S/II	S/II	OC/II
≥2 RC	S/II	S/II	OC/II

Bibliografía

- Moricke A, Zimmermann M, Reiter A et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2010;24:265-84.
- Schrauder A, Reiter A, Gadner H et al. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: Results from ALL-BFM 90 and 95. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 5742-5749.
- Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N. The EBMT Handbook, hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. 2019, Ch.72:539-544.
- Bernt KM, Hunger SP. Current concepts in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Front Oncol*. 2014,4:54.
- Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A et al. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors.-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol*. 2015; 33:1265-7.
- Willasch A, Peters C, Sedlacek P et al. Myeloablative conditioning for first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with ALL: total body irradiation or chemotherapy?- a multicenter EBMT-PDWP Study. *Blood*. 2017:130,911.

Leucemia mieloblástica aguda (LMA)

- Es la principal indicación de trasplante alogénico de CPH (EBMTR/CIBMTR).
- Se recomienda hacer los estudios de HLA del paciente y grupo familiar al debut y diseñar junto con el centro de trasplante una estrategia de tratamiento.

- La decisión de realizar un TCPH alogénico depende de la relación riesgo-beneficio entre mortalidad relacionada al tratamiento (MRT) y la reducción del riesgo de recaída. Para evaluar esta decisión se toman en cuenta las características del paciente, del donante y del trasplante, así como las características citogenéticas y moleculares de la enfermedad (ver tabla 1).
- Generalmente se recomienda el uso de TCPH alogénico cuando la tasa de recaída sin el procedimiento sea mayor del 35% a 40%. A mayor riesgo de recaída esperado, mayor será el riesgo permitido de MRT (nivel de evidencia 2A).
- La estratificación en grupos de riesgo para adecuar el tratamiento se basa en marcadores citogenético y moleculares (ver capítulo de LMA).
- La edad del paciente no es un factor determinante del resultado del trasplante. La presencia de comorbilidades (índice HCT-CI) y el estado funcional tendrían mayor impacto en la MRT (nivel de evidencia 2 A). Se recomienda combinar estos factores, en la toma de decisiones para indicar un trasplante, así como también el tipo de trasplante.
- El empleo de regímenes de intensidad reducida posibilita el tratamiento de pacientes con comorbilidades con muy buenos resultados (nivel de evidencia 1).
- Pacientes con LMA con riesgo favorable no tienen indicación de proceder a TCPH alogénico en la primera RC, sin embargo, los pacientes con EMR positiva deberán ser considerados para dicho procedimiento.
- El TCPH alogénico es la única opción curativa para pacientes con enfermedad refractaria primaria, sin embargo, la sobrevida de estos pacientes no supera el 20% al año.

Tabla 1. Indicaciones de trasplante en LMA en 1ª RC

Grupo de riesgo LMA*	Estatus EMR	Tratamiento post remisión
Favorable	Negativo	Quimioterapia /auto TCPH
	Positivo	Alo TCPH (excepto en los que pueda predecirse una MRT alta)
Intermedio	Negativo	Alo TCPH (si es aceptable la MRT; alternativa, quimio/auto-TCPH)
	Positivo	Alo TCPH
Alto	Negativo	Alo-TCPH
	Positivo	Alo-TCPH

*Grupos de riesgo: remitirse a capítulo de leucemias agudas

AutoTCPH

- En pacientes de riesgo favorable en 1RC es posible consolidar con autoTCPH si se encuentra en remisión molecular sin marcadores detectables en el producto recolectado.

Regímenes de acondicionamientos (RA)

- El RA ideal debe ser elegido en función del riesgo de MRT y el riesgo de recaída.
- Estudios retrospectivos han demostrado que el MAC comparado con RIC tendría ventaja en sobrevida libre de enfermedad sin demostrar diferencias significativas con respecto en la sobrevida global.
- Los acondicionamientos MAC más utilizados son busulfán+ ciclofosfamida (BU/CY) o busulfán+ fludarabina (BU/FLU). Un ensayo controlado aleatorio pivotal demostró la tolerabilidad superior de la combinación de BU/FLU (12,8 mg / kg durante 4 días de busulfán IV) sobre una combinación estándar de BU/CY, con una tolerabilidad aceptable en pacientes 65 años. Esto ha dado como resultado que el régimen BU/FLU se acepte como un estándar de atención para pacientes en forma en los que se desea un régimen MAC.
- Los regímenes Cy/TBI todavía se usan y pueden ser mejores para pacientes con enfermedad del sistema nervioso central o sarcoma mielóide.

Estrategias para prevenir la recaída de la enfermedad post TCPH alogénico

- La recaída sigue siendo la principal causa de fracaso del tratamiento en pacientes con LMA que reciben trasplante alogénico de CPH.
- Hay un interés creciente en la intervención temprana a través de administración de distintas drogas o terapias celulares post trasplante. Esta estrategia sería de mayor impacto en pacientes que presentan mayor riesgo de recaída como ser pacientes con cariotipo complejo o que fueron al trasplante con EMR positiva.
- La ELN recomienda el seguimiento de la ERM postrasplante. Al igual que en el pre trasplante, el método óptimo para controlar la ERM dependerá de las características de la enfermedad, la disponibilidad de tecnología y la experiencia en el centro de tratamiento. La monitorización de la ERM postrasplante tiene valor pronóstico. Por ejemplo, el transcrito de fusión RUNX1 / RUNX1T1 es adecuado para la monitorización de la ERM y se ha investigado después del trasplante.
- Actualmente están siendo evaluados varios agentes como estrategia de mantenimiento que incluyen terapias dirigidas como los inhibidores de FLT3 o agentes con una actividad antileucémica más amplia como los agentes hipometilantes (azacitidina- decitabina).
- En pacientes con mutaciones de FLT3 el uso de sorafenib postrasplante, un inhibidor de tirosina quinasa de amplio espectro, se asoció con una mejor supervivencia en comparación con placebo, hallazgos que fueron consistentes con el estudio de fase II SORMAIN.
- La azacitidina (AZA) es un modulador epigenético que ha sido estudiado en el escenario del post trasplante. En el estudio RICAZA se demostró que la azacitidina se tolera bien y puede reducir el riesgo de EICH a través de la expansión reguladora de las células T y aumentar la GVL mediante la regulación positiva de los antígenos asociados al cáncer en las células leucémicas. La AZA también se ha evaluado en los estudios RELAZA y RELAZA2 en los que a los pacientes con quimerismo CD34 + mixto y positividad para ERM, respectivamente, se les ofreció AZA como agente único. Ambos estudios demostraron un retraso de la recaída hematológica. A pesar de esto, un estudio fase 3 de azacitidina versus observación no mostró evidencia de beneficio en la supervivencia cuando se usó como mantenimiento postrasplante para pacientes con LMA de alto riesgo.
- La formulación oral de AZA (CC-486) y Panobinostat, otro modulador epigenético, también se ha mostrado prometedora en estudios de fase temprana y ambos son objeto de estudio (NCT04173533 y NCT04326764 respectivamente).
- También hay estudios en pacientes que no desarrollan EICH en forma temprana donde se utiliza como estrategia la infusión de linfocitos del donante combinados o no con azacitidina.

Resumen de las indicaciones

	Traspl. Autol.	Tx Alo DR	Tx Alo DNR (10/10)	Tx Alo (donante alternativo)
1ª RC, EMR neg, riesgo favorable	OC/I	GNR/II	GNR/II	GNR/II
1ª RC, EMR pos, riesgo favorable	GNR/II	OC/II	OC/II	OC/II
1 RC, riesgo intermedio	OC/I	S/II	OC/II	OC/II
1 RC, riesgo alto	GNR/I	S/II	S/II	S/II
2 RC	OC/II	S/II	S/II	S/II
LPA, 2 RC molecul.	S/II	S/II	OC/II	GNR/III
Recaída/refractaria	GNR/III	OC/II	OC/II	OC/II

Bibliografía

- Craddock C, Hoelzer D, Komanduri KV. Current status and future clinical directions in the prevention and treatment of relapse following hematopoietic transplantation for acute myeloid and lymphoblastic

- leukemia. Bone Marrow Transplantation. 2019; 54: 6-16.
- Cornelissen JJ and Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. Blood. 2016;127(1):62-70.
 - Döhner H, Elihu Estey E, Grimwade D et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017 Jan 26; 129(4): 424-447.
 - EBMT handbook. 2019.
 - Scott BL, Pasquini MC, Logan BR et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. J Clin Oncol. 2017;35(11): 1154-61.
 - Sorror ML, Maris MB, Storb R et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood. 2005 Oct 15;106(8):2912-9.
 - Freeman SD, Virgo P, Couzens S et al. Prognostic relevance of treatment response measured by flow cytometric residual disease detection in older patients with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2013;31(32):4123-4131.
 - Burchert A, Bug G, Fritz LV, Finke J, Stelljes M, Röllig C et al. Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia with FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). J Clin Oncol. 2020;38(26):2993–3002. doi: 10.1200/JCO.19.03345.
 - Craddock C, Jilani N, Siddique S, Yap C, Khan J, Nagra S et al. Tolerability and Clinical Activity of Post-Transplantation Azacitidine in Patients Allografted for Acute Myeloid Leukemia Treated on the RICAZA Trial. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(2):385-90. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.004.
 - Platzbecker U, Wermke M, Radke J, Oelschlaegel U, Seltsmann F, Kiani A et al. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: Results of the RELAZA trial. Leukemia. 2012;26 (3):381-9. doi: 10.1038/leu.2011.234
 - Oran B, de Lima M, Garcia-Manero G, Thall PF, Lin R, Popat U et al. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients. Blood Adv. 2020;4 (21):5580-8. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002544
 - Rambaldi A, Grassi A, Masciulli A, Boschini C, Mico MC, Busca A et al. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomized, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1525–36. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00200-4

Leucemia mieloblástica aguda en pediatría

- Exceptuando aquellos pacientes que se encuentran en el grupo de riesgo favorable de LMA, el TCPH es la opción terapéutica recomendada como primera línea de tratamiento, luego de alcanzada RC1, reduciendo de manera considerable el riesgo de recaída en todos los grupos de riesgo.

Indicaciones (EBMT)

Trasplante Autólogo:

- En la actualidad no hay grupos que hayan podido demostrar la superioridad de la consolidación con trasplante autólogo frente a esquemas agresivos de poliquimioterapia.

Trasplante Alogénico:

La primera opción siempre es el trasplante relacionado, la segunda un donante no relacionado compatible.

- La primera opción siempre es el trasplante relacionado, la segunda un donante no relacionado compatible.
- La decisión de una unidad de cordón debe considerarse si el inóculo tiene la celularidad adecuada ($> 3 \times 10^7$ células nucleares totales $> 3 \times 10^7$).
- De acuerdo a la urgencia del TCPH debe pensarse en el trasplante haploidéntico. Algunos equipos consideran que el trasplante haplo es la segunda opción de no tener rápidamente un donante no relacionado.
- Varios equipos pediátricos han comenzado a investigar el uso de trasplante haploidéntico deplecionado con resultados preliminares que confirman que la remisión es similar a lo que se puede lograr usando otras fuentes.

Resumen de las indicaciones de trasplante

Estado de enfermedad	Alo DR histoiéntico	Alo DNR	Alo donante alternativo	Auto TCOH
1ª RC riesgo bajo	GNR	GNR	GNR	GNR
1ª RC riesgo alto/ respuesta tardía	S	OC	GNR	OC
1ª RC riesgo muy alto citogenético	S	S	OC	GNR
2ª RC	S	S	S	GNR
> 2ª RC	OC	Exper	Exper	GNR

Regímenes de acondicionamiento recomendados:

- ICT/Cy y Bu-Cy se asocian a resultados similares.
- RIC debería reservarse para situaciones especiales dentro de estudios controlados, pudiendo ser favorable para las recaídas tardías (>1 año) de un 1er TCPH, que lograra un RC2 y en donde la toxicidad relacionada al procedimiento exceda el 30%
- Nuevos agentes, como los inhibidores FLT3 o el empleo de las células CAR-T, pueden contribuir al tratamiento, especialmente en enfermedad resistente (ninguno de éstos aprobados y disponibles en Argentina).

Bibliografía:

- Willemze AJ, Geskus RB, Noordijk et al. HLA-identical haematopoietic stem cell transplantation for acute leukaemia in children: Less relapse with higher biologically effective dose of TBI. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 39: 1-9.
- Duval M, Klein JP, Wensheng H et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 3730-3738.
- Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N. *The EBMT Handbook, hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies.* 2019, Ch.70:523-530.
- Locatelli F, Masetti R, Rondelli R et al. Outcome of children with high -risk acute myeloid leukaemia given autologous or allogeneic hematopoietic cell transplantation in the AIEOP AML-2002/01 study. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:181-8.
- Yaniv I, Krauss AC, Beohou E et al. Second hematopoietic stem cell transplantation for post-transplantation relapsed acute leukaemia in children: a retrospective EBMT-PDWP Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(8):1629-42.

Síndromes mielodisplásicos (SMD)

- El trasplante alogénico es la única opción curativa para los pacientes con SMD.
- Sigue siendo controvertido definir qué pacientes se beneficiarán y el tiempo ideal para hacerlo.
- Evaluar al diagnóstico la eventual indicación del trasplante, así como durante la evolución de la enfermedad.
- Es necesario evaluar los siguientes aspectos:
 1. Grupo de riesgo del paciente
 2. Comorbilidades/Edad
 3. Disponibilidad de donante
 4. Necesidad o no de citorreducción

1. Grupo de riesgo

- IPSS int-2 y alto (R- IPSS intermedio-alto y muy alto): el trasplante debe considerarse como la primera opción terapéutica.
- IPSS bajo e int-1: se ha demostrado el beneficio de postergar el trasplante hasta signos de progresión (profundización de citopenias, aumento del número de blastos o progresión citogenética).

- En pacientes que debutan sin alteraciones citogenéticas ni blastos en sangre periférica, pero con citopenia/s severa/s, se considerará la posibilidad de realizar un trasplante temprano para evitar la mortalidad por sangrado, infección o sobrecarga de hierro.
- En pacientes con anormalidades del cromosoma 7 y cariotipo complejo la indicación de TCPH sería al momento del diagnóstico independientemente del grupo IPSS-R.
- En aquellos pacientes sin citogenética desfavorable y sin aumento de blastos, la presencia de ciertas anormalidades moleculares de peor pronóstico también indicaría la necesidad de considerar trasplante (nivel de recomendación D).

Tabla 1. Características de riesgo desfavorable para considerar estrategias de trasplante

IPSS-R alto y muy alto	Todos los pacientes elegibles para trasplante
IPSS-R bajo e intermedio	Pacientes elegibles para trasplante y con alguna de las siguientes características desfavorables: - Riesgo citogenético (según IPSS-R): pobre ($-7 \pm \text{del}(7q)$ o $\text{inv}(3)/\text{t}(3q)/\text{del}(3q)$ o tres anormalidades), muy pobre (más que tres anormalidades) o monosomal. - Incremento persistente de blastos: $> 50\%$ o $> 15\%$ de blastos en médula ósea. - Citopenias severas: recuento de neutrófilos menor a $0,3 \times 10^9/L$, plaquetas menor a $30 \times 10^9/L$, alto requerimiento transfusional 2 o más unidades por mes por 6 meses. - Anormalidades moleculares en los genes: <i>TP53</i> , <i>ETV6</i> , <i>NRAS</i> , <i>ASXL1</i> y <i>EZH2</i>

2. Comorbilidades/Edad

- Se utiliza el índice de Sorrow (HCT-CI). Un índice >2 se asoció a mayor MLE.
- El trasplante en pacientes mayores de 60 años, con buen PS, ha demostrado prolongar la sobrevida global comparado con hipometilantes o no trasplante.
- En pacientes que fallan al tratamiento con azacitidina el trasplante también ha evidenciado prolongar la sobrevida global.
- Los esquemas RIC han permitido que pacientes de mayor edad o con comorbilidades accedan al trasplante.

3. Disponibilidad de donante

- Con DR histoiéntico la SLE 5-10 años es cercana a 45%.
- Si no cuenta con DR histoiéntico se deberá definir si es candidato a un trasplante con DNR o haplo-iéntico de acuerdo a disponibilidad y la urgencia del trasplante.

4. Necesidad o no de citorreducción

Citorreducción previa al trasplante, se decidirá de acuerdo a las siguientes circunstancias:

- Porcentaje de blastos en MO (ver capítulo de SMD alto riesgo)
 - Patrón de evolutividad de la enfermedad
 - Tiempo de demora para realizar el trasplante
 - Intensidad del acondicionamiento
- Previo a acondicionamientos MAC, el tratamiento previo puede agregar toxicidad y limitar el beneficio del mismo.
 - Esta situación sería diferente en caso de trasplante RIC
 - La comparación entre regímenes MAC y RIC proviene de estudios retrospectivos. Dos grandes series (EBMT y CIBMTR) mostraron igual SG. Sin embargo, no se realizó ajuste para comorbilidades.
 - Este último factor y el estado de la enfermedad al momento del trasplante deben guiar la elección del acondicionamiento pre-trasplante.

5. Acondicionamiento

- Busulfán EV + ciclofosfamida.
- Busulfán + fludarabina

- Entre los RIC, la mayoría son a base de fludarabina, combinado con melfalán o busulfán.

6. Manejo post-trasplante

- Pacientes de alto riesgo por blastos y/o citogenético adverso y aquéllos sometidos a trasplante con RIC deben tener monitoreo cercano del quimerismo (días +30,+60,+90 y de acuerdo a evolución).
- La caída del quimerismo debe llevar a reducción/suspensión de la inmunosupresión en ausencia de EICH.
- Si la recaída es obvia o persiste el quimerismo mixto se puede intentar lograr una quimera 100% D con infusión de linfocitos del donante.
- El mantenimiento con hipometilantes en pacientes de alto riesgo puede ser beneficioso, aunque la toxicidad en este contexto es considerable, por lo que las dosis deben ser menores que en el pretrasplante (azacitidina 32 mg/m²/día por 5 días o decitabina 10 mg/m²/día por 5 días cada 6 semanas).

Resumen de indicaciones de TCPH en SMD

Estado de la enfermedad	Alo DR histoiéntico	Alo DNR histoiéntico	Alo donante alternativo	Auto TCPH
AR, CRDM, AREB-1, AREB-2	S/II	S/II	S/II	GNR/III
LMAs en 1ª RC y 2ª RC	S/II	S/II	S/II	OC/II
Estadíos más avanzados	S/II	S/II	S/II	GNR/III

*AR= anemia refractaria. CRMD= citopenia refractaria con displasia multilineal. AREB-1= anemia refractaria con exceso de blastos. LMAs= leucemia mieloide aguda secundaria. RC= remisión completa. Donante relacionado bien compatible (well-matched): 10/10, 8/8; 9/10 (si diferencia en DQB1). Donantes alternativos: no relacionado parcialmente idéntico, sangre de cordón, haploidéntico.

Bibliografía

- Alatrash G, de Lima M, Hamerschlak N et al. Myeloablative reduced-toxicity i.v. busulfan-fludarabine and allogeneic hematopoietic stem cell transplant for patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in the sixth through eighth decades of life. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(10):1490-6.
- Brunner AM, Kim HT, Coughlin E et al. Outcomes in patients age 70 or older undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(9):1374-80.
- Cutler, CS, Lee SJ, Greenberg P et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes, delayed transplantation for low risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood.* 2004;104: 579-585.
- Della Porta MG, Alessandrino EP, Bacigalupo A et al. Predictive factors for the outcome of allogeneic transplantation in patients with MDS stratified according to the revised IPSS-R. *Blood.* 2014;123(15):2333-42.
- Devillier R, Bramanti S, Fürst S et al. T-replete haploidentical allogeneic transplantation using post-transplantation cyclophosphamide in advanced AML and myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(2):194-8.
- de Lima M, Giralt S, Thall PF et al. Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: a dose and schedule finding study. *Cancer.* 2010;116(23):5420-31.
- de Witte T, Bowen D, Robin M et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129(13):1753-62.
- Drozd-Sokołowska J, Gil L, Waszczuk-Gajda A et al. Azacitidine Use After Allogeneic Stem Cell Transplantation-Results From the Polish Adult Leukemia Group. *Transplant Proc.* 2016;48(5):1802-5.
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012; 120(12):2454-65.
- Koreth J, Pidala J, Perez WS et al. Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic syndromes: an international collaborative decision analysis. *J Clin Oncol.* 2013;31(21):2662-70.

- Kröger N, Iacobelli S, Franke GN et al. Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial). *J Clin Oncol*. 2017;35(19):2157-64.
- Lee J-H, Lee J-H, Lim S-N et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndrome: prognostic significance of pre-transplant IPSS score and comorbidity. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(3):450-7.
- Lim Z, Brand R, Martino R et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):405-411.
- Luger SM, Ringdén O, Zhang MJ et al. Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(2):203-11.
- McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1878-1887.
- Platzbecker U, Shetelig J, Finke J et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients age 60-70 years with de novo high-risk myelodysplastic syndrome or secondary acute myelogenous leukemia: comparison with patients lacking donors who received azacitidine. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(9):1415-21.
- Prébet T, Gore SD, Esterni B et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J Clin Oncol*. 2011;29(24):3322-7.
- Pohlen M, Groth C, Sauer T et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation for AML and myelodysplastic syndrome in elderly patients (≥ 60 years). *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(11):1441-1448.
- Pusic I, Choi J, Fiala MA et al. Maintenance Therapy with Decitabine after Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(10):1761-9.
- Scott BL, Pasquini MC, Logan BR et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol* 2017;35(11):1154-61.
- Sorror ML, Maris MB, Storb R et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005 Oct 15;106(8):2912-9.
- Steensma DP. Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018;8(5):47.
- Yam C, Crisalli L, Luger SM et al. Unrelated donors are associated with improved relapse-free survival compared to related donors in patients with myelodysplastic syndrome undergoing reduced intensity allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2016;91(9):883-7.

Síndromes mielodisplásicos en pediatría

- Grupo heterogéneo de desórdenes clonales, <5% de todas las enfermedades malignas hematológicas de la infancia
- Comparten con la población adulta la AREB y AREB-T, pero el más frecuente de los SMD en pediatría es la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ). Este trastorno puede presentar remisión espontánea pero no hay marcadores biológicos ciertos para establecer esta evolución, salvo en el síndrome de De Noonan.

Indicaciones

- El trasplante es el único enfoque curativo.
- El trasplante DR y DNR están indicados, tanto con MO como CPHSP. Debe considerarse la opción clínica del donante alternativo con algún grado de discordancia para los casos en los que no se encuentra donante.
- Actualmente se demostró que en SMD la sobrevida es menor con progenitores hematopoyéticos de cordón umbilical.
- En LMMJ recaída después de un trasplante alogénico:

1. La DLI no es una medida eficaz
2. Se puede rescatar a 30% de los pacientes con 2º trasplante (mismo donante o donante diferente), con la reducción de la profilaxis EICH.

Acondicionamiento:

- Recomendación del EBMT: Bu-Cy-Mel, aunque se pueden contemplar casos especiales de regímenes a base de fludarabina.

Resumen de las indicaciones de trasplante

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo
SMD y LMMC juvenil	GNR/III	S/II	S/II	OC/II

Bibliografía

- Madureira AB, Eapen M, Locatelli F, on behalf of the Eurocord-European Blood and Marrow Transplant Group; Center of International Blood and Marrow Transplant Registry; European Working Group on childhood MDS. Analysis of risk factors influencing outcome in children with myelodysplastic syndrome after unrelated cord blood transplantation. *Leukemia*. 2011; 25: 449-454.
- Marks DI, Khattry N, Cummins M et al. Haploidentical stem cell transplantation for children with acute leukaemia. *Br J Haematol*. 2006; 134: 196-201.

Leucemia linfática crónica (LLC)

La LLC es una indicación poco frecuente de TCPH.

Quienes requieren tratamiento tienen la opción de varias combinaciones de inmuno-quimioterapia (IQT) y varios inhibidores de vías de señalización (IVS): de la Bruton kinasa (ibrutinib), de fosfoinositol 3-kinasa (idelalisib) y de BCL2 (venetoclax) con excelente relación riesgo-beneficio.

El uso secuencial del tratamiento disponible ofrece buena supervivencia a largo plazo. Sólo una minoría de pacientes muestra enfermedad resistente con las opciones de tratamiento actuales y requiere aloTCPH.

Auto TCPH

- El autoTCPH no está indicado en el tratamiento de la LLC.
- Los pacientes que se han beneficiado de este enfoque en el pasado son también los que tienen más probabilidades de responder a la inmunoterapia convencional.
- **En síndrome de Richter (SR):**
 - El autoTCPH puede erradicar el SR pero no la LLC.
 - La modalidad autoTCPH seguido de RIC aloTCPH puede resultar efectiva en pacientes aptos que han demostrado quimiosensibilidad.

Alo TCPH. Indicaciones:

1. Historia de SR
2. LLC asociada a MDS secundaria al tratamiento
3. LLC de riesgo alto (RA) que falló por lo menos a un IVS

RA: se define clínicamente por enfermedad refractaria o recidivante dentro de los 2 años de IQT y biológicamente por anormalidades de TP53.

RA I: LLC refractaria pero que responde completamente a los IVS debe tratarse con estos fármacos, y Alo-TCPH sigue siendo una opción solo en pacientes seleccionados.

RA II: LLC refractaria tanto a IQT e IVS han agotado sus principales opciones terapéuticas farmacológicas y deben considerarse para terapias celulares, incluidas las células CAR-T y el alo-TCPH, en pacientes elegibles.

- El aloTCPH logra el control de enfermedad por largo plazo en aproximadamente el 40% de los pacientes de mal pronóstico.

- Los acondicionamientos MAC generan alta morbi-mortalidad, considerando que la mayoría de los pacientes son añosos. Los RIC han demostrado menor toxicidad sin comprometer el injerto ni la actividad anti-tumoral.
- El estado de remisión pre TCPH tiene impacto pronóstico (SG a 5 años 80% para los pacientes que se trasplantan en RC/RP).
- La enfermedad activa refractaria continúa siendo un predictor desfavorable.

En caso de recaída post TCPH:

- La infusión de linfocitos del donante (ILD) resulta una estrategia útil
- Habitualmente son sensibles a la terapia de rescate.

Tratamientos combinados: nuevas drogas + TCPH

- No hay estudios comparativos entre las nuevas drogas y el TCPH.
- Está claro que a mejor respuesta, mejor resultado del TCPH.
- Considerar nuevas drogas para profundizar respuesta pre TCPH en casos muy seleccionados.

Se sugiere referir al paciente a un centro de trasplante una vez que su enfermedad demostró ser refractaria al menos a un IVS para obtener consulta con un especialista en la especialidad y tomar decisiones conjuntas.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LLC

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoiéntico	Alo DNR histoiéntico	Alo donante alternativo
LLC riesgo alto	GNR/III	S/II	S/II	OC/II
Richter	S/II	S/II	OC/III	OC/III

Bibliografía

- Dreger P et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? Blood. December 2014, vol 124:3841-9.
- Fabienne McClanahan and John Gribben. Transplantation in CLL: does it still matter in the era of novel targeted therapies? Hematol Oncol Clin North Am. 2014 December, 28(6):1055-1071.
- Fabienne McClanahan and John Gribben. New Insights Into Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Chronic Lymphocytic Leukemia: A 2015 Perspective. Clinical Advances in Hematology & Oncology. Volume 13, Issue 9 September 2015.
- Hahn M, Bottcher S, Dietrich S et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for poor-risk CLL: dissecting immune-modulating strategies for disease eradication and treatment of relapse. Bone Marrow Transplant. 2015;50:1279-85.
- Kramer I, Stilgenbauer S, Dietrich S et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk CLL: 10-year follow-up of the GCLLSG CLL3X trial. Blood. 2017;130:1477-80.
- Schwarzbich et al. Allogeneic Transplantation for Chronic Lymphocytic Leukemia in the Age of Novel Treatment Strategies. Allogeneic Stem Cell Transplantation in Chronic Lymphocytic Leukemia: An Archaic Intervention or a Necessary Evil? Oncology Journal. Junio 2016.
- Sorror ML, Storer BE, Sandmaier BM et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. J Clin Oncol. 2008;26:4912-20.
- The EBMT Handbook 7° edición, 2019.
- Van Gelder M, de Wreede LC, Bornhauser M et al. Longterm survival of patients with CLL after allogeneic transplantation: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2017;52:372-80.

Leucemia mieloide crónica (LMC)

- Tratamiento de primera línea en pacientes en fase crónica: los inhibidores de tirosina kinasa (ITK) mejoran la SG en comparación con el TCPH (mayor morbi/mortalidad) pero éste es la única terapéutica curativa en la LMC.
- Considerar el alo TCPH pacientes con LMC en fase acelerada (FA) y/o crisis blástica (CB) o en pacientes de alto riesgo:
 - √ presencia de mutaciones.
 - √ pérdida de respuesta molecular.
 - √ resistencia 1ª o 2ª a imatinib e ITK de 2ª generación.
 - √ evolución clonal (alteraciones citogenéticas aparte del cromosoma Phi, en especial trisomía 8).
- En pacientes con FA/CB se recomienda lograr una 2ª fase crónica con quimioterapia y/o ITK para obtener mejores resultados.
- El estado de la LMC (FA-CB) y el estado clínico del paciente impactan en el resultado del TCPH, no así los ITK utilizados previamente.
- Los regímenes de acondicionamiento mieloablativos son preferidos (mejor SG, menor recaída). Se puede considerar el uso de regímenes de intensidad reducida en pacientes añosos o con comorbilidades.

Indicaciones aceptadas de alo TCPH

- 1ª fase crónica con falla o pérdida de respuesta al tratamiento con ITK de segunda línea.
- fase crónica con intolerancia al tratamiento con ITKs.
- fase acelerada o crisis blástica o más de 1ª fase crónica.
- pacientes con desarrollo de mutaciones complejas y resistentes a ITK de 2ª/3ª generación.

En el caso de la mutación T315I considerar el TCPH según el estado del paciente, la disponibilidad de donante versus el tratamiento con ponatinib.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LMC

	Traspl. autól.	Tx Alo DR	Tx Alo DNR (10/10)	Tx Alo (don alternativo)
1ª FC, falla a ITK 2ª o 3ª generación	GNR/II	S/II	S/II	OC/III
FA/CB o >1 FC	GNR	S/II	S/II	OC/II

Bibliografía

- Arbner DA y col. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127 (20).
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G y col. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia 2013. Blood. 2013; 122(6):872-884.
- NCCN Guidelines CML version 4.2018.
- The EBMT Handbook. Edición, 2019.
- Chalandon Y, Sbianchi G, Hoek J y col. Allogenic stem cell transplantation in patients with CMP-CP in the era of third generation tyrosine kinase inhibitors: a study by the CMWP of the EBMT. EBMT annual meeting. Lisbon, Portugal, 2018.

Mielofibrosis (MF)

- El aloTCPH es el único tratamiento potencialmente curativo.
- Debido a la morbi-mortalidad relacionada al procedimiento se recomienda ofrecer el mismo a pacientes menores de 70 años con adecuado estado funcional cuya expectativa de vida sin trasplante sea inferior a 5 años en base a los modelos pronósticos de MF.

Indicaciones de aloTCPH
<ul style="list-style-type: none"> • IPSS, DIPSS o DIPSS-plus: riesgo intermedio-2 o alto • MIPSS70-plus versión 2.0 riesgo alto* • GIPSS: riesgo intermedio 2 o alto** • MYSEC-PM intermedio 2 o alto*** • <65 años DIPSS plus intermedio-1 + <ul style="list-style-type: none"> - Requerimiento de transfusión de glóbulos rojos - Citogenético desfavorable - Más de 2% de blastos circulantes - Triples negativos y/o ASLX1(+)

/ Incluye información molecular por NGS de mal pronóstico*

**** aplicable sólo a mielofibrosis secundaria*

Recientemente se ha diseñado un sistema específico para predecir mortalidad asociada al aloTCPH en pacientes con MF que incluye las siguientes variables:

<i>MTSS (Myelofibrosis Transplant Scoring System)</i>						
Edad (años)	Plaquetas (mm ³)	Leucocitos (/mm ³)	PS Karnofsky (%)	Mutación iniciadora	Mutaciones adicionales	Donante
>57 (1)	< 150.000 (1)	> 25.000 (1)	< 90 (1)	CALR/ MPL negativas (2)	ASXL1+ (1)	No relacionado con diferencia HLA (2)

Grupos de riesgo	Puntos	SG a 5 años/MRT* (%)
Bajo	0-2	90/10
Intermedio	3-4	77/22
Alto	5	50/36
Muy alto	6-9	34/57

**Mortalidad relacionada al trasplante*

Se recomienda el análisis combinado de los diferentes modelos pronósticos para la toma de decisiones.

Resumen indicaciones de alo-TCPH en mielofibrosis

Estado de la enfermedad	Alo DR histoiéntico	Alo DNR histoiéntico	Alo donante alternativo	Auto TCPH
DIPSS Inter/Alto	S/II	S/II	S/III	GNR

Régimen de acondicionamiento (RA)

Intensidad del acondicionamiento

Edad/Índice de Sorrow	Intensidad del acondicionamiento
< 45 años	Considerar MAC
>45 años o HCT-CI > 3	Considerar RIC

Acondicionamientos recomendados	
Mieloablativos	Intensidad reducida
BuCy TBICy BuFlu TBF	TBI 200cGy-fludarabina BuFlu +/- globulina antilinfocitaria FluMel +/- globulina antilinfocitaria FluMel TBI2Gy Ciclofosfamida-thiotepa

Los RA más utilizados son BuCy como MAC y como RIC FluMel y FluBu. Los estudios que compararon FluMel con FluBu encontraron que FluMel tiene mayor MRT pero también un mayor control de la enfermedad (mejor PFS y mejor quimerismo), por consiguiente la sobrevida global es comparable.

Otras consideraciones pre trasplante con impacto en resultados post:

Hipertensión portal

Hipertensión pulmonar

Sobrecarga de hierro. Recordar quelar los pacientes con sobrecarga de hierro previo al trasplante.

¿Tratamiento de la esplenomegalia previo al trasplante?

- Otras consideraciones pre trasplante con impacto en resultados post:
- Hipertensión portal
- Hipertensión pulmonar
- Sobrecarga de hierro. Recordar quelar los pacientes con sobrecarga de hierro previo al trasplante.

¿Inhibidores de JAK2 previo al trasplante?

- Beneficios teóricos del uso en pre trasplante:
 - La disminución de la esplenomegalia disminuiría el riesgo de falla del injerto.
 - La mejoría del estado funcional y caquexia del paciente disminuiría la MRT.
 - La disminución de las citoquinas inflamatorias disminuiría el riesgo de EICH.
- Riesgos del uso en pretrasplante:
 - Reacción de aumento rebote de citoquinas con la suspensión, con recaída aguda de los síntomas y la esplenomegalia
 - El riesgo de esta reacción puede disminuirse con una reducción gradual del inhibidor (2 semanas) y con el uso transitorio de corticoides.
- Tener en cuenta que se obtienen mejores resultados si el trasplante se realiza cuando el paciente se encuentra aún en respuesta al ruxolitinib que cuando pierde dicha respuesta.

Pronóstico

- No hay ensayos clínicos randomizados comparando trasplante alogénico con otros tratamientos, ni RA mieloablativo vs no mieloablativo.
- La SG a más de 3 años varía de 30-61% en trasplante MAC vs 31-67% en RIC, siendo la SLP de 15-39% y 17-51% respectivamente.

Trasplante relacionado vs no relacionado

- Un análisis del CIBMTR con 233 pacientes que recibieron un trasplante RIC, reveló como único predictor negativo el uso de un donante no relacionado (SG 5 años fue de 56%, 48% y 34% para DR, DNR histoidéntico y DNR con discordancia respectivamente, p=0,02).
- El estudio prospectivo MPD-RC 101 comparó TCPH con DR histoidéntico vs con DNR y obtuvo una SG 2 años de 75% vs 32% respectivamente.
- Resultados de trasplante haploidéntico: si bien son aún preliminares, datos recientes del grupo EBMT evidencian una sobrevida a 5 años de sólo 38%.

Manejo postrasplante

- En general la remisión de la fibrosis tarda 6 meses (rango 15 días a 23 meses), siendo más rápidamente observada en trasplantes mieloablativos.
- El uso de ruxolitinib postrasplante es aún experimental.
- Los pacientes con mutación JAK2 V617F que post TCPH no alcanzan remisión molecular o tienen recaída molecular son candidatos a DLI.
- La mediana de negativización del molecular es a los 96 días. Los pacientes con molecular detectable a más de 6 meses post TCPH tienen un riesgo significativamente mayor de recaer.
- También puede monitorearse la enfermedad mínima residual con CALR y MPL.
- En caso de mala función del injerto con quimerismo mixto y sin EICH:
 - suspender agentes mielotóxicos (micofenolato, bactrim, ganciclovir).
 - utilizar EPO y/o filgrastim y/o análogos de la trombopoyetina según la citopenia.
 - En caso de citopenia tardía la infusión boost con selección de células CD34+ es una opción terapéutica.

Bibliografía

- Daniel A et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.
- Vannucchi AM et al. On behalf of the ESMO Guidelines Committee Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26 (Supplement 5): v85-v99.
- Barbui T et al. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29:761-770.
- Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2011;117(13):3494-3504.
- Reilly J et al Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. *BJH*. 2012, 158, 453-471.
- Bacigalupo A et al. Allogeneic hemopoietic SCT for patients with primary myelofibrosis: a predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type. *Bone Marrow Transplantation*. 2010;45, 458-463.
- Samuelson S. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in 30 patients 60-78 years of age. *British Journal of Haematology*. 2011, 153, 76-82.
- Mascarenhas J. Looking forward: novel therapeutic approaches in chronic and advances phases of myelofibrosis. *Hematology*. 2015.
- Kroger NM et al. Indications and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group.
- Rondelli D et al. MPD-RC prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Blood*. 2014; 124(7):1183-1191.
- EBMT Handbook 2019.
- Nasha Farhadfar, Ayalew Tefferi. Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Myelofibrosis: A practical Review. *Asco pub.org*, Vol12, Issue 7, 2016.
- Kroger et al. Outcome after Transplantation According to Reduced-Intensity Conditioning Regimen in Patients Undergoing Transplantation for Myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 22 (2016) 1206-1211.
- Bonifacio M et al. The rol of allogeneic stem cell transplant in myelofibrosis in the era of JAK inhibitors: a case based review. *Bone Marrow Transplantation*. 2020;55:708-716
- 15. Mothy M et. al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: a real-life perspective. 2021 British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd doi:10.1111/bjh.174
- Gagelmann et al. Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. *Blood*. 2019;133(20):2233-2242).
- Passamonti F. Stem cell transplant in MF: it's time to personalize. Comment on Gagelman et al, page 2233. *Trasplantation*. *Blood*. 2019. 133 (20).
- McLornan DP et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: proposed definitions and management strategies for graft failure, poor graft function and relapse: best practice recom-

mendations of the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Leukemia*. Mayo 2021.

- McLornan D. PState-of-the-art review: allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis in 2019. *Haematologica* 2019 Volume 104(4):659-668

Linfoma no Hodgkin (LNH)

LNH Difuso células grandes B (LDCGB)

- El pronóstico de los pacientes con LDCGB recaído o refractario es malo con los esquemas de quimioterapia de rescate.
- Existe un consenso entre las guías EBMT 2019 y ASBMT 2015 en que el trasplante autólogo y, en menor medida, el alogénico constituyen el tratamiento de elección según la situación clínica en la que se encuentra el paciente.

Auto TCPH

LDCGB recaído y/o refractario primario quimiosensible

- Constituye el estándar de tratamiento, basado en el trabajo de Phillip y col. que demostró beneficio en la SG y SLE en la era pre rituximab.
- Estos hallazgos se confirmaron luego de introducida la inmunoterapia con anti CD20.
- Los mejores resultados se obtienen en los pacientes cuya recaída ocurrió luego de 12 meses, con bajo IPI, que recibieron rituximab en 1ª línea, menor volumen de enfermedad al trasplante y tomografía por emisión de positrones (PET) negativa.
- Un análisis de este mismo grupo de reciente publicación demostró que incluso los pacientes que logran la remisión tras tercera línea se benefician del trasplante autólogo.

LDCGB en 1ª RC

- El rol del TCPH en el LDCGB en 1ª RC es controvertido. Un metanálisis Cochrane del 2008 sugiere un beneficio para los pacientes con IPI elevado (2-3).
- Sin embargo, un estudio prospectivo del 2013 conducido por grupo SWOG demostró un incremento en la SLE pero no en la SG cuando se comparó consolidación con auto TCPH luego de inducción con 6 ciclos de esquema tipo R-CHOP vs los que recibieron 8 ciclos.
- Las guías de EBMT 2019, al igual que NCCN 2021, consideran la consolidación con trasplante autólogo en 1ª RC para pacientes con linfoma B de alto grado (NOS o double-triple-hit).
- Pacientes con linfoma primario de SNC (habitualmente histología de DCBG).

LDCGB refractario primario y/o recaído quimiorresistente

- En este grupo de pacientes no está recomendado el trasplante autólogo. Se requieren nuevas aproximaciones terapéuticas. El trasplante alogénico sería una opción clínica.

Alo TCPH

- Aunque varios estudios han demostrado la posibilidad de alcanzar una SLE prolongada luego del alo TCPH en LNH, el rol del mismo en pacientes con LDCGB sigue siendo limitado.
- Teniendo en cuenta los riesgos de MRT de acuerdo a la edad y comorbilidades, se considera estándar de tratamiento para recaída post trasplante autólogo quimiosensible y una opción clínica para pacientes con enfermedad refractaria o recaída dentro de los 12 meses de alcanzada la 1ª RC.
- En relación al uso de donantes haploidénticos, un estudio de registro del CIBMTR, que analizó trasplantes de intensidad reducida en pacientes con linfomas, concluyó que los resultados son similares al trasplante alogénico histoidéntico relacionado (SLE a 3 años 45% vs 41%, p=0.6).

Acondicionamientos:

- Para los autoTCPH los acondicionamientos recomendados son CVB (carmustina, ciclofosfamida y etopósido) o BEAM (carmustina, etopósido, citarabina y melfalán).
- En los alogénicos, los RIC se basan en fludarabina combinada generalmente con melfalán o busulfán.

Consolidación/mantenimiento:

- No existe evidencia que demuestre el beneficio de este tipo de terapias post trasplante autólogo ni alogénico. El estudio CORAL, publicado en el año 2012, no encontró beneficios en los pacientes que recibieron rituximab de mantenimiento post trasplante autólogo.

Terapia células T receptor antigénico quimérico

- En la actualidad han sido aprobadas por la agencia americana y europea de medicamentos (FDA y EMA respectivamente), no así por la agencia nacional (ANMAT), el uso de células CAR-T (células T con receptor antigénico quimérico por sus siglas en inglés) para pacientes con LNH DCBG refractario o recaída temprana (dentro de los 12 meses) al trasplante autólogo.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LNHDCBG

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoiéntico	Alo DNR histoiéntico	Alo donante alternat
1ª RC IPI intermedio-alto/alto	OC/I	GNR/III	GNR/II	GNR/II
Refractario primario o recaída 1ª línea quimiosensible	S/II	OC/II	OC/II	Exper/III
Recaída TCPH autólogo quimiosensible	GNR/III	S/II	S/II	OC/III
Refractario primario/resistente	OC/II	OC/II	OC/III	Exper/III
Linfoma primario SNC	S/I	GNR/III	GNR/II/	GNR/III

Bibliografía

- Philip T et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapse of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin lymphoma. *NEJM*. 1995; 333(23):1540-1545.
- Gisselbrecht C et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010; 28:4184- 4190.
- Sauter C et al. Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2015, 125(16): 2579-2581.
- Van Den Neste E et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *BMT*. 2016, 51(1): 51-57.
- Greb A et al. High - dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database System Rev* .2008; 23, 1: CD004024.
- Stiff P et al. Autologous Transplantation as Consolidation for Aggressive Non-Hodgkin’s Lymphoma. *NEJM*. 2013; 369(18): 1681-1690.
- Ghosh N et al. Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas using Haploidentical related donors versus HLA-matched sibling donors: A center for international blood and marrow transplant research analysis. *JCO*. 2016, 34(26): 3141-3149.
- Duarte R et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transpl*. 2019; 54:1525-52.
- NCCN guidelines. B-cell lymphomas. Version 4.2021.(<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>)

LNH folicular

- El trasplante hematopoyético en el LNH folicular continúa siendo una opción terapéutica efectiva a considerar en la actualidad, a pesar del advenimiento de múltiples terapias dirigidas.
- El trasplante autólogo no debe ser considerado como una opción curativa en la mayoría de los pacientes, aunque puede lograr control duradero de la enfermedad en pacientes seleccionados, incluso observándose una meseta en la curva de SG más allá de los 8 años de seguimiento, en una cohorte prospectiva del *NCCN NHL database*.

Auto TCPH

LNH folicular en 1ª RC

- Un metanálisis (4 trabajos randomizados que compararon el TCPH vs quimioterapia en pacientes con LF avanzado libres de tratamiento) observó una tendencia de mejor SLP con el trasplante, sin diferencias en la SG. Sólo 2 trabajos incluyeron regímenes de primera línea con rituximab.
- Teniendo en cuenta la MRT, actualmente el TCPH autólogo no está indicado como consolidación en los pacientes en 1RC o RP.

LNH folicular recaído

- El TCPH en pacientes con LF recaído contribuye con una SG de alrededor del 50%, la cual se mantiene en el seguimiento a largo plazo.
- Dos estudios previos, uno colaborativo entre los grupos GELA/GOELAMS y otro del grupo alemán para el estudio de linfomas de bajo grado, demostraron que la consolidación con autoTCPH se asocia a mejor SG y mayor SLP, incluso en aquellos pacientes que recibieron esquemas de 1ra línea con rituximab y aquéllos de alto riesgo identificados por POD24.
- Un trabajo retrospectivo colaborativo del CIBMTR y National LymphoCare Study group, demostró que el realizar un TCPH autólogo en pacientes con LNH folicular que experimentaron falla temprana al tratamiento previo (recaída / progresión dentro el año de haber finalizado el tratamiento anterior) se asoció a mejor sobrevida global para este grupo.
- No hay una recomendación referida al régimen de acondicionamiento, siendo aquéllos basados en carmustina (BEAM, CBV) los más utilizados en nuestro medio.
- En la actualidad se acepta la indicación de TCPH autólogo como consolidación, en aquellos pacientes que obtienen una 2da. remisión quimiosensible, sobre todo en pacientes con recaídas tempranas.

LNH folicular transformado

- No hay evidencia de beneficio de realizar consolidación con TCPH en 1ra. RC en pacientes con LF transformado que no han recibido inmunquimioterapia previa para el LF.
- En caso de transformación posterior a una primera línea de tratamiento, está recomendado el auto TCPH previo rescate con quimioterapia, aunque los resultados son inferiores cuando se compara con pacientes no transformados.

Rol del mantenimiento post TCPH autólogo

- Existe poca evidencia sobre el beneficio del uso de mantenimiento posterior al TCPH.
- Un trabajo prospectivo randomizado del EBMT con 280 pacientes, que comparó mantenimiento (4 dosis de rituximab) vs. observación, se observó beneficio en la SLP a favor del mantenimiento (56% vs. 37%; HR 0.66), sin beneficio en SG. Esta cohorte estaba constituida por pacientes que no habían recibido rituximab en el tratamiento previo,
- No hay consenso ni recomendación para el uso de mantenimiento en el post trasplante.

Alo TCPH

- Potencialmente curativo se asocia a baja tasa de recaída (menor al 20% a 5 años cuando es realizado en 2da RC o en aquellos casos en los cuales se realizó como primera modalidad de trasplante) pero con alta tasa de mortalidad relacionada al procedimiento (MRT), entre 11 a 35% a 2 años.
- RIC permite extender el uso a mayores de 50 años en pacientes en 3ª remisión o posterior, con enfermedad agresiva, pacientes en recaída post auto TCPH, y en transformación. En pacientes refractarios es una opción clínica con baja tasa de SLP.
- El uso de esquemas mieloablativos resulta un factor pronóstico negativo.
- Entre los factores de riesgo para una mayor MRT se encuentran la enfermedad refractaria, uso de MO como fuente de CPH y haber recibido más de 3 líneas previas de quimioterapia.
- En trasplante haploidéntico, una publicación retrospectiva reciente del CIBMTR demostró una SLP y SG similar al trasplante alogénico relacionado histoidéntico con el uso de RIC (SLP 1-3 años 75-66% vs 75-64% y SG 1-3 años 75-70% vs 82-73%). Se reporta similar toxicidad asociada al régimen, pero

con menor tasa de EICH agudo y crónico en trasplante haploidéntico.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LNH folicular (EBMT; ASTCT)

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR his-toidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo
Linfoma folicular en 1ra RC, no transformado	GNR/II	GNR/III	GNR/III	GNR/III
Linfoma folicular en 1ra RC, transformado	OC/II	GNR/III	GNR/III	GNR/III
Linfoma folicular refractario primario, quimiosensible	S / II	GNR/III	GNR/III	GNR/III
Recaída quimiosensible; ≥ 2da remisión (incluye POD 24)	S / II	OC/III	OC/III	GNR/III
Recaída quimiosensible; LF transformado ≥ 2da remisión	S / II	OC/III	OC/III	GNR/III
Recaída Tx autólogo quimiosensible	GNR/III	S/II	S/II	OC/III
Refractarios	GNR/III	OC/II	OC/II	OC/III

Bibliografía

- Kahl B and Yang D. Follicular Lymphoma: evolving strategies Blood. 2016; 127 (17): 2055- 2063.
- Evens A, Vanderplas A, La Casce A, Crosby A, Nademanee A et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. Cancer. 2013;119(20): 3662-3671
- Casaday R and Gopal A. What is the role of transplantation for indolent lymphoma? JCO. 2012; 494 - 500.
- Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. Haematologica. 2011;96(8) :1128-1135
- Jurinovich V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Keller U et al. Autologous Stem Cell Transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of two randomized trials from de German Low Grade Lymphoma Study Group. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24: 1172-1179
- Casulo C, Friedberg J, Ahn KW, Flowers C, DiGillio A et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A NLCS and CIBMTR Analysis. Blood Marrow Transplant. 2018 ;24(6) :1163-1171
- Al Khabori M, de Almeida J, Guyatt G. Autologous Stem Cell Transplantation in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2012;104:18-28.
- Robinson SP et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplantation. 2013;48, 1409-1414.
- Oliansky D, Gordon L et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of follicular lymphoma: an evidence - based review. Biol Blood Marrow Transpl. 2010; 16: 443-468.
- Reddy N, Savani B. Treatment options for transformed lymphoma: incorporating allogeneic stem cell transplantation in a multimodality approach. Biol Blood Marrow Transpl. 2012; 17: 1265- 1272.
- Duarte R, Labopin M, Bader P, Basak G, Bonini C et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe, 2019. Bone Marrow Transplantation. 2019;54(10), 1525-1552.
- Kanate A, Majhail N, Savani B, Bredeson C, Champlin R et al. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26: 1247-1256
- Ghosh R, Karmali N et al. Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas Using Haploidentical Re-

lated Donors versus HLA-Matched Sibling Donors: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *JCO*. 2016, 34:1-9.

- Norman JE, Schouten HC, Dreyer P et al. The role of stem cell transplantation in the management of relapsed follicular lymphoma in the era of targeted therapies. *Bone Marrow Transplant*. 2018. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0372-5>
- Sureda A, Zhang MJ, Dreyer P, Carreras J, Fneske T et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: A combined analysis on behalf of the lymphoma working party of the EBMT and the lymphoma committee of the CIBMTR. *Cancer*. 2018 Apr 15; 124(8): 1733-1742.
- Kanate A y Mussetti A et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood*. 2016; 127(7):938-947.

LNH del manto

- Dentro de los LNH, el linfoma del manto (LCM) es una enfermedad con pronóstico desfavorable.
- Con los tratamientos quimioterápicos estándar presenta una supervivencia media de 4 a 5 años, con una corta duración de la remisión y recaída dentro de los primeros 2 años.

Auto TCPH

- La consolidación temprana con autoTCPH es una estrategia recomendada para prolongar la SLE y SG, y constituye el estándar de tratamiento como consolidación en pacientes jóvenes en 1ª RC, luego de inducción quimioterápica intensiva con altas dosis de citarabina y rituximab.
- El Grupo Nórdico y MD Anderson reportan a 6 años una tasa de SG entre el 61-70% y una tasa de SLE del 56%.
- El mantenimiento con rituximab (RTX) posterior al autoTCPH ha demostrado mejorar la SG y SLP.

AutoTCPH y mantenimiento con RTX debe ser recomendado como el tratamiento estándar para pacientes elegibles a trasplante.

Alo TCPH

- Debido al efecto injerto vs linfoma, el aloTCPH presenta menores tasas de recaída comparado con autoTCPH.
- La eficacia a largo plazo de RIC aloTCPH fue recientemente demostrada en una gran cohorte de pacientes con LCM (Robinson et al. 2018).
- Una estrategia válida sería reservar el aloTCPH como tratamiento de 2da. línea en pacientes recaídos o refractarios post autoTCPH.
- El uso de DLI ante una recaída ha demostrado cierto beneficio.
- El pronóstico del LCM recaído post ibrutinib es malo. Por lo tanto, el uso de esta nueva droga aún no ha afectado significativamente el curso natural de la enfermedad ni las indicaciones de trasplante.
- Ibrutinib podría ser beneficioso para establecer un puente entre los pacientes con MCL y el Alo-TCPH.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LNH del manto

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoiéntico	Alo DNR histoiéntico	Alo donante alternativo
1º RC	S/I	GNR/III	GNR/III	GNR/III
Recaída, sin TAMO previo	S/II	OC/III	OC/III	Exper/III
Recaída, con TAMO previo	GNR/II	S/II	S/II	OC/III
Refractario	GNR/II	OC/II	OC/II	Exper/III

Bibliografía

- Cheah CY, Seymour JF, Wang ML. Mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016;34:1256-69.
- Dietrich S, Boumendil A, Finel H et al. Outcome and prognostic factors in patients with mantle-cell lym-

- phoma relapsing after autologous stem-cell transplantation: a retrospective study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Ann Oncol.* 2014a;25:1053-8.
- Dietrich S, Weidle J, Rieger M et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem cell transplantation prolongs progression-free survival in patients with mantle cell lymphoma. *Leukemia.* 2014b;28:708-9.
 - Dreger P et al. Ibrutinib for bridging to allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia or mantle cell lymphoma: a study by the EBMT Chronic Malignancies and Lymphoma Working Parties. *Bone Marrow Transplant.* 2018
 - Fenske TS et al. Autologous or Reduced-Intensity conditioning Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Chemotherapy-Sensitive Mantle-Cell Lymphoma: Analysis of Transplantation Timing and Modality. *J Clin Oncol.* 2014 Feb 1;32(4):273-81.
 - Graf SA, Stevenson PA, Holmberg LA et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2015;26:2323-8.
 - Le Gouill S, Kroger N, Dhedin N et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter experience. *Ann Oncol.* 2012;23:2695-703
 - Robinson SP, Boumendil A, Finel H et al. Long-term outcome analysis of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma: a retrospective study from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53:617-24.
 - The EBMT handbook 2019.
 - Vose, Julie M. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol.* 2017;92:806–813

Linfomas T periféricos

- Los linfomas T periféricos (LTP) son un grupo de enfermedades con pronóstico adverso y respuestas muy diversas a los distintos esquemas de tratamiento quimioterápico, a excepción quizás del linfoma anaplásico a células grandes ALK+.
- Ningún estudio prospectivo randomizado ha definido al TCPH como la terapia “patrón oro” para los LTP. Sin embargo, múltiples publicaciones han demostrado su gran utilidad tanto en pacientes en IRC como en pacientes recaídos/refractarios (R/R).
- Se sugiere considerar a los pacientes con LTP como candidatos potenciales a TCPH y evaluar la indicación en forma individual, según tipo histológico, factores pronósticos y grado de respuesta al tratamiento.

AutoTCPH

- Los distintos índices pronósticos (IPI, PIT, PIT modificado) han demostrado su utilidad en la práctica clínica diaria pero no deben ser utilizados como único factor para determinar la elegibilidad de un paciente para autoTCPH.
- El autoTCPH aumenta la SG y SLE. Los pacientes en IRC luego del tratamiento de primera línea presentan mejores tasas. En aquellos con respuestas menores a muy buena respuesta parcial (MBRP) con la primera línea no debería considerarse el autoTCPH.

Rol en primera línea:

- Todos los subtipos histológicos de LTP deberían recibir consolidación con auto TCPH si alcanzan una MBRP o RC luego de la primera línea, a excepción del linfoma anaplásico a células grandes ALK+. Para este subtipo, puede considerarse la consolidación con auto TCPH en primera línea para pacientes con alto riesgo o IPI alto.

Rol en pacientes R/R:

- Se sugiere considerar el autoTCPH en pacientes recaídos sólo si muestran quimiosensibilidad y si no han sido sometidos previamente a un autoTCPH.

Alo TCPH

- Se sugiere considerar el aloTCPH para los pacientes R/R y los recaídos post autoTCPH.
- No existe suficiente evidencia para considerar al aloTCPH como parte del tratamiento de primera línea en LTP.
- Para los subgrupos histológicos de muy mal pronóstico (hepatoesplénico y asociado a enteropatías) puede preferirse la realización de un aloTCPH en primera línea por sobre el autoTCPH, según la disponibilidad de donante.
- La utilización de RIC reduce la MRT pero con mayores tasas de recaída.
- Estado de la enfermedad al momento del TCPH: mejores tasas de SG y SLE a mayor respuesta inicial.
- Distintas series demostraron que los pacientes con EICH tuvieron menores tasas de recaída, fortaleciendo el concepto del efecto injerto vs linfoma.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LNH T periférico

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoiéntico	Alo DNR histoiéntico	Alo donante alternativo
1ª RC	OC/II	OC/II	OC/III	GNR/III
Recaída quimiosensible, ≥RC2	OC/II	S/II	S/II	OC/III
Recaída post TCPH autólogo quimiosensible	GNR	S	S	OC
Enfermedad refractaria	GNR/II	OC/II	OC/II	OC/III.

Resumen de indicaciones de TCPH por tipo histológico

Tipo histológico	1ª línea	R/R
LTPNOS	RC/RP Auto	RC/RP Alo (o auto)
Anaplásico ALK+	GNR/Auto si alto riesgo	RC/RP Alo (o auto)
Anaplásico ALK-	RC/RP Auto	RC/RP Alo (o auto)
Angioinmunoblástico	RC/RP Auto	RC/RP Alo (o auto)
Asociado a enteropatía	Auto	RC/RP Alo (o auto)
Hepatoesplénico	Auto o alo con donante disponible	RC/RP Alo (o auto)
Extranodal NK	Auto	RC/RP Alo (o auto)

Bibliografía

- Moskowitz AJ et al. SM. How I treat the peripheral T-cell lymphomas. *Blood*. 2014; 123: 2636-2644.
- Kharfan-Dabaja M et al. Clinical Practice Recommendations on Indication and Timing of Hematopoietic Cell Transplantation in Mature T Cell and NK/T Cell Lymphomas: An International Collaborative Effort on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23: 1826-1838.
- Corradini P et al. SIE-SIES-GITMO Guidelines for the management of adult peripheral T-and NK-cell lymphomas, excluding mature T-cell leukaemias. *Ann Oncol*. 2014; 00: 1-12.
- D'Amore F et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol*. 2012; 30(25): 3093-3099.
- Foss F. Treatment strategies for peripheral T-cell lymphomas. *Best Practice & Research Clinical Hematology*. 2013; 26: 43-56.
- Numata A et al. Long-term outcomes of autologous PBSCT for peripheral T-cell lymphoma: retrospective analysis of the experience of the Fukuoka BMT group. *Bone Marrow Transplant*. 2010; 45: 311-316.
- Yin J et al. Autologous Stem Cell Transplantation as the First-Line Treatment for Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of a Comprehensive Meta-Analysis. *Acta Haematol*. 2014; 131: 114-125.
- Perrone G et al. Current state of art for transplantation paradigms in peripheral T-cell lymphomas. *Expert Rev Hematol*. 2013; 6: 465-474.

- Perrone G and Corradini P. Autologous Stem Cell Transplantation for T-Cell Lymphomas. *Seminars in Hematol.* 2014; 51: 59-66.
- Smith SM et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Systemic Mature T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 3100-3109.
- Gkotsamanidou M and Papadimitriou CA. Peripheral T-cell lymphoma: The role of hematopoietic stem cell transplantation. *Critic Rev Oncol Hematol.* 2014; 89: 248-261.
- Metha N et al. A Retrospective Analysis of Peripheral T-Cell Lymphoma Treated With the Intention to Transplant in the First Remission. *Clin Lym Myel Leuk.* 2013; 13: 664-670.
- Hamadani M et al. Management of Relapses After Hematopoietic Cell Transplantation in T-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. *Seminars in Hematol.* 2014; 51: 73-8.
- Luminari S, Skrypets T. What's new in peripheral T-cell lymphomas. *Hematological Oncology.* 16th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland. 2021; 53-61.
- Pinter-Brown LC. Strategies for aggressive T-cell lymphoma: divide and conquer. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020; 2020(1):154-159

Linfoma de Hodgkin (LH)

AutoTCPH

- La sobrevida de los pacientes con LH ha mejorado sustancialmente lográndose altos porcentajes de curación. La SLP a 5 años es de 80-95% en estadios iniciales y 70-85% en estadios avanzados.
- A pesar del buen pronóstico de esta patología entre el 5 a 10% de los pacientes evolucionan como refractarios y entre 10 a 30% de los pacientes respondedores recaerán.
- Hasta en un 50-60% de los pacientes recaídos/refractarios (R/R) pueden ser curados con quimioterapia de rescate seguido de auto TCPH si demuestran quimiosensibilidad.
- Dos estudios randomizados evidenciaron beneficio del autoTCPH vs. esquemas de quimioterapia en términos de SLP en pacientes R/R. La sobrevida global no mostró diferencia significativa pero un tercio de los pacientes en la rama de quimioterapia recibieron un autoTCPH en recaídas subsecuentes.
- Estos resultados, reproducidos en distintos estudios no randomizados, establecieron al autoTCPH como el tratamiento de elección en pacientes con LH R/R.
- Los pacientes refractarios, principalmente los refractarios primarios presentan un pobre pronóstico aún con el trasplante.
- Caben mencionar nuevos fármacos como el brentuximab como puente al trasplante y mantenimiento posterior y nivolumab, un anti PD1, con buenos resultados en paciente R/R.

Factores pronósticos pre TCPH

- **Quimiosensibilidad al esquema de rescate.**
- **Refractariedad primaria.**
- **PET.**
- Duración de la primera remisión (< 12 meses).
- Estadio III o IV a la recaída.
- Líneas de tratamientos previos.
- Enfermedad extranodal.
- Recaídos en zona irradiada.
- Estado funcional.
- Síntomas B.
- Masa voluminosa.
- IPS.
- Edad.

El PET es un estudio pronóstico fundamental. Un estudio PET negativo pre trasplante se asocia a una SLP de 75% comparado con un estudio PET + asociado a una SLP de 30%. Un estudio positivo nos obliga a considerar la posibilidad de otras estrategias terapéuticas antes del trasplante.

Consolidación post autoTCPH

- Brentuximab post TCPH: para pacientes de alto riesgo (refractario primario, recaído antes de 12 meses y compromiso extra nodal). Esta indicación está soportada por el trabajo AETHERA en el cual se objetivó una SLP de 43 meses para pacientes en mantenimiento con brentuximab vs 24 meses para placebo.

Tándem autólogo/autólogo

- Estudios recientes han demostrado su utilidad en pacientes seleccionados. El trasplante autólogo en tándem demostró una sobrevida libre de progresión de 49-55% a 5 años y una sobrevida global de 54-84%.
- Modalidad terapéutica en evaluación.

Recaída post autoTCPH

La recaída post trasplante autólogo representa un pronóstico ominoso con 30% de sobrevida global.

AloTCPH

- Los pacientes recaídos post autoTCPH como los pacientes que fallaron a la recolección de CPH autólogas, podrían beneficiarse con esta modalidad terapéutica.
- Con el uso de regímenes de acondicionamiento RIC se ha logrado disminuir a niveles aceptables la MRT (MRT 1 año MAC 46% vs RIC 23%).
- El donante de elección continúa siendo el relacionado histoiéntico. El donante haploidéntico cobró importancia por la facilidad de su obtención. Cuál es la fuente ideal es un tema de debate aún no concluido.
- El uso de trasplante alogénico MAC en pacientes con LH refractario y/o recaído ha sido abandonado debido a la alta MRT.

Tándem autólogo/alogénico

- Pocos datos, las experiencias existentes demuestran que es bien tolerado. Estudios con mayor cantidad de pacientes serían necesarios para sacar conclusiones.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LH

	Auto TCPH	Alo DR histoiéntico	Alo DNR histoiéntico	Alo donante alternativo
1ª RC	GNR/I	GNR/III	GNR/III	
Recaída quimiosensible, no Tx Auto previo	S/I	Exp/III	Exp/III	GNR/III
Recaída quimiosensible, Tx Auto previo.	OC/III	S/II	S/II	OC/III
Refractario/recaído quimioresistente.	OC/III	Exp/II	Exp/II	Exp/III

Bibliografía

- Philippe Lewalle and Sebastian Wittnebel. Risk-adapted transplant strategies for high-risk Hodgkin lymphoma: are we there? *Curr Opin Oncol.* 2016;28:390-397.
- Sibon D. Single or tandem autologous stem cell transplantation for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by LYSA/SFGM.TC study group. *Haematologica.* 101(4): 474-481.2016.
- Anderlini P. Gencitabine, Fludarabine, and Melphalan for Reduced. Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplantationfor relapsed and Reafractory Hodgkin Lymphoma. *BBMT.* 22 (2016) 1324-1340.
- Perales M. Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Hodgkin Lymphoma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *BBMT.* 2015;21: 971-983.

- Nieto Y. Autologous Stem Cell Transplantation for Refractory or Poor-Risk Relapsed Hodgkin's Lymphoma: Effect of the Specific High-Dose Chemotherapy Regimen on Outcome. *BBMT*. 2013;19:410-7.
- Moskowitz CH. High dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging, *BJH*. 2010;148,890-897.
- Gallamini A. Positron emission tomography scanning: a new paradigm for the management of Hodgkin Lymphoma *Haematologica*. 2010;95 (7):1046-1048.
- Sarina B. Allogeneic transplantation improves the overall and progression free survival of Hodgkin Lymphoma relapsing after Autologous transplantation. *Blood*. 2010; 15,3671-3677.
- Devillier R. Positron emission tomography response at time of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma responding to prior salvage therapy. *Haematologica*. 2012;97(7): 1073-1079.
- Moskowitz CH. Normalization of pre-ASCT, GDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves events-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Bood* 1012;119:1665-1670
- Smith EP. Tandem Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Primary Progressive or Recurrent Hodgkin Lymphoma: A SWOG and Blood & Marrow Transplant Clinical Trials Network Phase II Trial (SWOG S0410/BMT CTN 0703). *BBMT*. 2018;24:700-7.
- Carella AM. Treatment of classical Hodgkin lymphoma in the era of brentuximab vedotin and immune checkpoint inhibitors. *Ann Hematol*. 2018;97:1301-15.
- Ghosh M. Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas Using Haploidentical Related Donors Versus HLA-Matched Sibling Donors: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *J Clin Oncol*. 2016;34:3141-9.
- Genadieva-Stavrik S. Myeloablative versus reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma in recent years: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Ann Oncol*. 2016;27:2251-7.
- Carreras E. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2019.
- Ann S. LaCasce. Treating Hodgkin lymphoma in the new millennium: Relapsed and refractory disease. *Hematological Oncology*. 2019;37(s1):87-91
- Rafael Duarte. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplantation* <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0516-2>
- Eva Domingo-Domènech and Anna Sureda. Treatment of Hodgkin Lymphoma Relapsed after Autologous Stem Cell Transplantation. *J. Clin. Med*. 2020, 9, 1384; doi:10.3390/jcm9051384
- Stephen M. Ansell. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2020;1-12

Mieloma múltiple (MM)

- Las altas dosis de quimioterapia seguidas de trasplante autólogo luego de tratamiento de inducción (que incluya tres drogas: un inhibidor de proteasoma, un inmunomodulador y dexametasona), constituye el tratamiento estándar en los pacientes recientemente diagnosticados y elegibles para trasplante.
- A pesar de que la introducción de nuevas drogas ha mejorado significativamente las respuestas en primera línea, todavía se debe ofrecer a todo paciente candidato a trasplante la consolidación con TCPH, ya que no es posible determinar aún en qué pacientes puede ser diferido.

Trasplante autólogo

- Forma parte de la primera línea de tratamiento, por lo cual, luego de 4 a 6 ciclos de inducción, debe efectuarse el mismo, aunque el paciente no haya logrado la remisión completa.
- El auto TCPH en 1ª línea vs en recaída es comparable en cuanto a la SG; sin embargo la indicación temprana fue superior en cuanto a la calidad de vida y mejora la respuesta obtenida en la inducción, alcanzando un incremento en la RC del 15 al 20%. Por otro lado, no todos los pacientes elegibles a trasplante logran hacerlo en la segunda línea.

Tándem autólogo/autólogo

- Implica realizar en forma programada un segundo curso de altas dosis de quimioterapia seguida de TCPH dentro de los 6 meses de efectuado el primero.
- El beneficio se ve en especial en pacientes que no alcanzaron remisión completa (RC) o MBRP, en especial en aquellos con citogenética de alto riesgo, en los cuales alcanzar EMR negativa es un objetivo.
- Se debe recolectar suficiente cantidad de CPSP como para efectuar dos trasplantes en aquellos pacientes candidatos a efectuar un tándem autólogo.

Tándem autólogo/alogénico

- El auto TCPH seguido de alo TCPH puede ser considerado en pacientes jóvenes con enfermedad de alto riesgo (en especial leucemia de células plasmáticas) que cuenten con un donante y que hayan logrado al menos MBRP previo al trasplante alogénico.

Segundo trasplante autólogo

- Considerar en pacientes que presentaron una recaída alejada (al menos 3 años en pacientes que reciben mantenimiento con lenalidomida) luego del primer trasplante autólogo.

Trasplante alogénico

- Es una opción de tratamiento para pacientes jóvenes con enfermedad recaída temprana post-autólogo (dentro del 1er año), siempre que pueda lograrse al menos muy buena respuesta parcial antes del mismo.
- En ninguna línea está claramente establecido el rol del trasplante alogénico, ya que no tiene efecto curativo.

Mantenimiento post trasplante

- Consiste en administrar dosis bajas y prolongadas de una droga con el fin de prolongar el tiempo a la recaída de la enfermedad. El estándar de tratamiento en la actualidad es el uso de lenalidomida en forma continua hasta recaída/progresión o intolerancia. Los pacientes con citogenética de alto riesgo se benefician además del agregado de bortezomib cada 15 días al régimen de lenalidomida.

Acondicionamientos

Autólogo: *Melfalán 200 mg/m².

*Melfalán 140 mg/m² (depuración de creatinina <50 ml/h; opcional en > 65 años).

La insuficiencia renal NO contraindica el autoTCPH, aunque requiere ajuste de dosis (140/m²) y coordinación de la diálisis si fuera necesario PRE infusión de CPH.

Alogénico: * Fludarabina+ melfalán

* Busulfán + melfalán

Resumen de las indicaciones en mieloma múltiple

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoi-déntico	Alo DNR histoi-déntico	Alo donante alternativo
1º RC/RP riesgo estándar	S/I	OC/II	GNR	GNR
1º RC/RP riesgo alto	S/I	OC/III	OC/III	OC/II
2º RC/RP post Tx Auto	S/II	OC/II	OC/II	OC/II.

Tándem AUTÓLOGO/AUTÓLOGO	Opción clínica (II)
Tándem AUTÓLOGO/AloRIC	Opción clínica (II)

Amiloidosis

- Los pacientes candidatos a auto TCPH son alrededor del 20% de los pacientes. Criterios de elegibilidad: <70 años, buen estado funcional, estadios I y II, ausencia de compromiso cardíaco importante (NT pro BNP <5000 ng/L, fracción de eyección >50%) ausencia de ortostatismo y filtrado glomerular >40 ml/min.
- En los pacientes que tienen compromiso de médula ósea (infiltración por plasmocitos >10%) se recomienda realizar inducción previa a la movilización y recolección de CPH.
- La movilización de CPH y la leucoaféresis pueden presentar mayor morbilidad que en otros pacientes. Se reporta hipoxia e hipotensión. Se recomienda movilizar con esquema estándar de filgrastim a 10 mcg/kg/día x 4-5 días.
- El esquema de acondicionamiento es melfalán 200 mg/m² (o 140 mg/m² para los pacientes con <50 ml/min de depuración de creatinina).

Bibliografía

- Rajkumar and Kumar. Multiple Myeloma current treatment algorithms. Blood Cancer Journal. 2020; 10:94
- Duarte R, Labopin M, Bader P et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. Bone Marrow Transplantation. s41409-019-0516-2
- Gagelmann N, Eikema D, Koster L et al. Tandem Autologous Stem Cell Transplantation Improves Outcomes in Newly Diagnosed Multiple Myeloma with Extramedullary Disease and High-Risk Cytogenetics: A Study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 25 (2019) 2134-2142
- Bladé J, Bruno B, Mohty M. Multiple Myeloma. The EBMT Handbook. 2019; 603-607.
- Hostein SA et al. Management of relapsed multiple myeloma after autologous stem cell transplant. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21:793-798.
- Palumbo A et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. N Eng J Med. 2014; 371:895-905.
- Vincent Rajkumar. Multiple Myeloma: 2016 update and diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2016 July; 91(7): 719-734.
- Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? Blood. 2016; 128: 159-68.
- Bladé J, Bruno B, Mohty M. Multiple Myeloma. The EBMT Handbook. 2019; 603-607.
- Minnema M, Schönland S. Systemic Light Chain Amyloidosis. The EBMT Handbook 2019; 609-614.

Anemia aplásica adquirida (AAS)

- La sobrevida de pacientes con AAS ha mejorado a lo largo del tiempo, reflejando los avances significativos en los protocolos de trasplantes, en la posibilidad de una mejor selección de donantes a través de la alta resolución del HLA, al manejo azevado de las complicaciones post TCPH tempranas y tardías, etc.
- El intervalo corto entre el diagnóstico y el trasplante es el predictor de sobrevida más relevante.

Trasplante con donante relacionado

- Es la primera opción terapéutica en jóvenes y adultos con AAS.
- EBMT muestra resultados similares en pacientes 30-40 años y 40-50 años sin comorbilidades significativas, recomendando esta opción terapéutica en aquéllos < 50 años.
- EBMT publica en el 2012 un estudio que muestra de forma inequívoca que la fuente de CPH debería ser MO (menor EICH aguda y crónica y mayor SG en todos los grupos).

Trasplante con donante no relacionado

- En los últimos años ha mejorado significativamente la SG en trasplantes con DNR (78% <20 años, 50% pacientes mayores).
- La recomendación es indicar este tipo de trasplante en los casos en que falla el tratamiento inmunosupresor (TIS).

- En niños esta alternativa puede ser la primera opción terapéutica.

Trasplante con UCU o haploidéntico

- Considerar luego de la falla al TIS y ante la ausencia de DR y DNR.
- Los resultados son inferiores comparado DR.
- En menores de 40 años el trasplante haploidéntico podría ser una opción en primera línea en pacientes sin DR o DNR. No presenta diferencias en SG, con mejoría significativa en sobrevida libre fracaso (FFS) y recuperación hematológica. La incidencia de EICH agudo y crónico continúa siendo una “preocupación”, la cual se reduciría significativamente con el uso de ciclofosfamida (Cy) post trasplante.
- Un estudio reciente con donante haploidéntico en 37 pacientes con aplasia medular recaídos/refractarios y vírgenes de tratamiento, con acondicionamiento con ATG-fludarabina-TBI 400 cGy + Cy post trasplante, mostró que no hubo fallo de injertos, 94% de sobrevida a 1 y 2 años, EICH agudo GII-IV 11% y EICH crónico a 2 años de 8%. Estos resultados son comparables a los que se obtienen con donante no relacionado y superiores a inmunosupresión en este escenario.
- Teniendo en cuenta los mejores resultados obtenidos con TCPH con donante no relacionado comparados con inmunosupresión hay grupos que sugieren que se debería considerar TCPH con donante alternativo (no relacionado/haploidéntico) en primera línea.

Régimen de acondicionamiento:

Donante relacionado histoidéntico

- Cy 200 + ATG. En los pacientes mayores de 40 años, los regímenes basados en fludarabina (FLU) y dosis menores de ciclofosfamida se asocian a mayor sobrevida global.
- La ICT debería desestimarse en estos casos.

Donante no relacionado/haploidéntico

- Los más utilizados son aquéllos que combinan FLU, CY, ATG y bajas dosis de TBI (2-3 Gy). En estos casos la dosis de CY debería ser menor de 150 mg/kg.
- El uso de Cy post trasplante en donantes alternativos (haploidénticos, y no relacionados) ha demostrado un injerto favorable, baja incidencia de EICH y bajas tasas de MRT.
- El acondicionamiento para el haploidéntico recomendado actualmente es el esquema del grupo J Hopkins con Flu/Cy/TBI 200 + Cy Post TMO
- Los resultados de haplo versus cordón umbilical en adultos favorecen a donante haploidéntico

Rechazo del injerto

La incidencia reportada: 2-20%.

Como medidas para prevenirlo se aconseja:

1. Estrategia transfusional a lo largo del tratamiento del paciente, en el cual se evitará el uso de potenciales donantes de CPH como donantes de hemoderivados. Estos deberán ser leucodepletados e irradiados.
2. Inmunosupresión post TCPH prolongada (al menos 12 meses) con ciclosporina (CSA) y en ausencia de EICH, suspenderla lentamente. Los niveles bajos de CSA o suspensiones temporarias o tempranas se asocian a pérdida tardía del injerto.
3. En AA se observa hasta un 30% de quimeras mixtas (presencia de al menos 10% de células del receptor). Si ésta se mantiene estable no afecta a la hematopoyesis del paciente. Si ésta es progresiva (aumento de un 15% de células del receptor en 3 meses) es conveniente ajustar los niveles de CSA. No es aconsejable suspender la CSA en este contexto.

Resumen de indicaciones de TCPH en AAS

AAS	Estado de la enfermedad	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo	Auto TCPH
	Diagnóstico reciente	S/II	OC/II	OC/II	NA
	Recaído/refractario	S/II	S/II	OC/II	NA

Bibliografía

- Lan-Ping Xu et al. Haplo-identical transplantation for acquired severe aplastic anaemia in a multicenter prospective study. BJH. 2016.
- Bacigalupo A, Sica S. Alternative donor transplants for severe aplastic anemia: current experience. Seminars in Hematology. 2016.
- Killick S et al. Guidelines for the diagnostic and management of adult aplastic anaemia. BJH. 2016.
- Bacigalupo A et al. Bone marrow transplantation versus immunosuppressive therapy in patients with acquired severe aplastic anemia. Int J Hematol. 2016.
- Liu L et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for nonresponders to immunosuppressive therapy against acquired aplastic anemia. Letter to editor. BMT. 2015.
- Peffault de Latour R et al. Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. BMT. 2015.
- Clay J et al. Nonmyeloablative peripheral blood haploidentical stem cell transplantation for refractory severe aplastic anemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2014.
- Bacigalupo A, Marsh J. Unrelated donor search and unrelated donor transplantation in the adult aplastic anaemia patient aged 18-40 years without an HLA-identical sibling and failing immunosuppression. BMT. 2013.
- DeZern A et al. Alternative Donor Transplantation with High-Dose Post- Transplantation Cyclophosphamide for Refractory Severe Aplastic Anemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2017 March.
- Zheng-Li Xu et al. Immunosuppressive therapy versus haploidentical transplantation in adults with acquired severe aplastic anemia. Bone Marrow Transplantation. 2019.
- Shiwei Yang et al. Comparison of Outcomes of Frontline Immunosuppressive Therapy and Frontline Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children with Severe Aplastic Anemia Who Lack an HLA-Matched Sibling Donor. BBMT. 2019.
- Xu et al. Upfront haploidentical transplant for acquired severe aplastic anemia: registry- based comparison with matched related transplant. Journal of Hematology & Oncology. 2017.
- Wu Yamei et al. Improved outcome of haploidentical transplantation in severe aplastic anemia using reduced-intensity fludarabine-based conditioning. Oncotarget. 2017.
- Georges G et al. Severe aplastic anemia: allogeneic bone marrow transplantation as first-line treatment. Review Blood Advances. 2018.
- Esteves I et al. Haploidentical BMT and post-transplant Cy for severe aplastic anemia: a multicenter retrospective study. BMT. 2015.
- Townsley D et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. NEJM. 2017.
- Andrea Bacigalupo. How I treat acquired aplastic anemia. Blood. 2017.
- De Zern A et al. Haploidentical BMT for Severe Aplastic Anemia with intensive GVHD prophylaxis including post transplantation cyclophosphamide. Blood Advances. 4(8), 2020
- Georges G., Severe Aplastic Anemia: Allogeneic Bone Marrow Transplantation as first line treatment. Blood Advances. 2(15), 2020

TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN PEDIATRÍA

Aplasia y síndromes de fallo medular congénito

- La anemia aplásica es una enfermedad rara en los niños, más comúnmente idiopática, que se caracteriza por una pancitopenia en sangre periférica y una médula ósea hipocelular.
- En un 15-30% de los pacientes pediátricos existen factores genéticos subyacentes que predisponen a una aplasia medular y que son los denominados síndromes hereditarios de insuficiencia medular.
- Estos síndromes de fallo medular deben ser considerados tanto en niños como en adultos antes de la institución de cualquier plan de tratamiento terapéutico: anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, síndrome de Schwachman-Diamond y la anemia de Diamond-Blackfan.

- Aplasia medular severa

Indicación

- El TCPH con un hermano HLA compatible (allogénico relacionado) es la terapia de primera línea recomendada.
- El trasplante con un donante no relacionado (allogénico no relacionado) puede considerarse para pacientes sin un donante relacionado y ante el fracaso de la TIS; o para pacientes jóvenes si se dispone de un donante no relacionado 2 a 3 meses del diagnóstico.
- El uso de otros donantes alternativos (sangre de cordón umbilical, donantes haploidénticos) es una opción válida y disponible, que debe realizarse según la experiencia de cada centro.
- La médula ósea es la fuente de células progenitoras recomendadas en estos pacientes en virtud de la menor tasa de enfermedad de injerto contra huésped

Acondicionamientos

- El uso de ciclofosfamida (200 mg/kg dividido en 4 dosis diarias) + globulina antitimocítica (ATG) es el esquema de elección en trasplantes allogénicos relacionados.
- Otros esquemas con dosis reducidas de ciclofosfamida + fludarabina han demostrado excelentes resultados.

- Anemia de Fanconi

- El diagnóstico se confirma con test de DEB que muestra rupturas cromosómicas (ver capítulo Fallos Medulares)

Indicación

- El TCPH es la única terapia curativa para las manifestaciones hematológicas de FA, incluyendo anemia aplásica, síndrome mielodisplásico y leucemia aguda.

Acondicionamientos

- Debido a la altísima sensibilidad a la toxicidad de los regímenes habituales de quimioterapia y radiación utilizados en la preparación para el TCPH, normalmente se usan dosis reducidas.
- El fracaso del injerto, históricamente un impedimento importante para el trasplante de FA, se ha mejorado en gran medida mediante el uso de fludarabina.

- Disqueratosis congénita

Indicación

- El fallo medular se produce en un 80% de los pacientes y es la principal indicación.
- La mortalidad temprana se asocia con insuficiencia medular, infecciones, complicaciones pulmonares o enfermedad maligna.
- Los resultados a largo plazo son decepcionantes debido a los efectos tardíos graves (vasculitis difusa y fibrosis pulmonar).
- Es común la pérdida del injerto, EICH, sepsis, fibrosis pulmonar, cirrosis hepática y enfermedad veno-oclusiva.

Acondicionamientos

- Los RIC se están estudiando en algunas instituciones y pueden mejorar el resultado a largo plazo.

- Síndrome Schwachman-Diamond

- Es un trastorno recesivo caracterizado por insuficiencia pancreática exocrina, anomalías esqueléticas (disostosis metafisaria), retraso intelectual leve y disfunción de la médula ósea que se manifiesta por citopenia.

Indicación

- El TCPH está indicado en casos que impliquen empeoramiento de las citopenias con mayor dependencia transfusional y/o SMD o transformación leucémica.

Acondicionamientos

- Los pacientes con SDS tienden a tener una mayor toxicidad con un MAC, por lo que un RIC podría ser más útil.

- Anemia de Blackfan-Diamond.

Indicación

- Los pacientes con DBA que son dependientes de transfusiones o desarrollan otras citopenias tienen indicación de trasplante.
- La no respuesta a los esteroides y la evolución clonal también pueden ser indicaciones para el TCPH.
- Los datos del registro Diamond-Blackfan estadounidense revelan una supervivencia global del 77,3% para el trasplante relacionado y del 31,5% para donantes alternativos.

Acondicionamientos

- MAC demostró mejores resultados, generalmente incluyendo busulfán o treosulfán, Cy y ATG.
- Se recomienda donante alogénico relacionado. El donante debe ser evaluado cuidadosamente para excluir un fenotipo DBA silente.
- La quelación de hierro muy agresiva es altamente recomendable.

- Neutropenia congénita severa

- Se caracteriza por una neutropenia profunda que se diagnostica temprano en la vida y se complica por infecciones bacterianas recurrentes graves y potencialmente mortales.
- Es causada por mutaciones de varios genes: el gen *ELANE* y *SBDS* son los más frecuentes, mientras que *HAXI*, *G6PC3*, *WASP*, *VPS45* *GATA2* y *GFi1* también se pueden encontrar.
- Otra complicación importante es la evolución clonal (LMA y SMD).

Indicación

- Las indicaciones incluyen la resistencia al G-CSF y la evolución clonal.

Acondicionamientos

- MAC demostró mejores resultados, con busulfán y ciclofosfamida. Regímenes RIC basados en fludarabina, son menos tóxicos, pero con experiencia más limitada.

- Trombocitopenia amegacariocítica congénita

- Se caracteriza por la ausencia de megacariocitos en la médula ósea secundaria a una mutación en el gen *c-MPL* que codifica para el receptor de trombopoyetina.
- El TCPH es la única opción curativa.

Indicación

- La trombocitopenia aislada grave o la pancitopenia o evolución clonal (SMD o LMA) son indicaciones.

Acondicionamientos

- Se recomienda MAC basado en fludarabina y busulfán o treosulfán.
- RIC puede ser considerado para pacientes con pancitopenia.

Resumen de las indicaciones AAS y fallos medulares

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoiéntico	Alo DNR histoiéntico	Alo donante alternativo
AAS	NA	S/II	S/II	OC/II
A. Fanconi	NA	S/II	S/II	OC/II.
Blackfan-Diamond	NA	S/II	S/II	OC/III
Kostman	NA	S/II	S/II	OC/III

Bibliografía

- Dokal I, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica*. 2010; 95: 1236-1240.
- Hartung HD, Olson TS, Bessler M. *Pediatr Clin North Am*. 2013 December; 60(6): 1311-1336.
- Kim H, Lee JH, Joo YD et al. A randomized comparison of cyclophosphamide vs. reduced dose cyclophosphamide plus fludarabine for allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with aplastic anemia and hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol*. 2012 Sep;91(9):1459-69.
- MacMillan JM et al. Hematopoietic cell transplantation for Fanconi anaemia - when and how? *Br J Haematol*. 2010; 149: 14-21.
- Bizzetto R et al. On behalf of Eurocord and SAA WP from EBMT. Outcomes after related and unrelated umbilical cord blood transplantation for hereditary bone marrow failure syndromes other than Fanconi anemia. *Haematologica*. 2011; 96: 134-141.
- Peffault de Latour R, Peters C, Gibson B et al. Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Sep;50 (9):1168-72.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (IDP)

Immunodeficiencia severa combinada (SCID)

- Incidencia 1 en 75.000 nacidos vivos.
- Los fenotipos inmunológicos de SCID: o T-/B-/NK-
 - o T-/B-/NK+
 - o T-/B+/NK-
 - o T-/B+/NK+
- En las últimas dos décadas se ha identificado la base genética de las diferentes formas de SCID, lo que conduce a modificaciones en la estrategia de trasplante dependiente del defecto subyacente.
- La supervivencia en pacientes con SCID depende de la rápida reconstitución de las células T, sin trasplante la mayoría de los niños mueren en el primer año de vida.
- Los principales factores que influyen en el resultado del trasplante:
- El tipo de donante (DR mejor resultado)
 - o El tipo de SCID, (T-B- tienen un resultado más pobre)
 - o Co-morbilidad previa
 - o Edad en el trasplante (<6 meses con un mejor resultado)
 - o Cuando el trasplante es relacionado con hermano, es posible realizarlo sin profilaxis GVHD, con trasplante no relacionado se recomienda hacer algún tipo de profilaxis.

Acondicionamientos

Dependiendo del inmunofenotipo los regímenes más utilizados son:

- o Sin condicionante
- o RIC: busulfán / fludarabina; treosulfán / fludarabina
- o Alemtuzumab (recomendado en los fenotipos NK+)

Immunodeficiencia no severa combinada:

- Deficiencias T
- Deficiencias del CD40 ligando
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Desórdenes linfoproliferativos ligados al X
- Síndromes hemofagocítico
- Desórdenes inmunorregulatorios

Acondicionamientos

- Los pacientes con inmunodeficiencias no SCID requieren en general un régimen de acondicionamiento para lograr el injerto.
- Muchos niños tienen comorbilidades significativas en el momento del trasplante y los MAC basados en busulfán / ciclofosfamida pueden estar asociados con una toxicidad significativa.

- Las alternativas recientes incluyen:
 - o Reemplazo de la ciclofosfamida por fludarabina, que parece ser mejor tolerada
 - o Sustitución del busulfán por un análogo estructural, el treosulfán, que es similarmente inmuno- y mielo-supresivo, pero no causa la enfermedad veno-oclusiva hepática (VOD).

Resumen de las indicaciones de trasplante en inmunodeficiencia

	Auto TCPH	Alo DR histoi-déntico	Alo DNR histoi-déntico	Alo donante alternativo
IDCS	NA	S/II	S/II	S/II
Otras inmunod. primarias	NA	S/II	S/II	OC/II.

Bibliografía

- Veys P. Reduced intensity transplantation for primary immunodeficiency disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010; 30: 103-124.
- Gennery AR et al. Inborn Errors Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation; European Society for Immunodeficiency. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: Entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: 602-610.

Enfermedades metabólicas hereditarias

- Los errores innatos del metabolismo, o enfermedades metabólicas hereditarias, son un grupo diverso de enfermedades que surgen de defectos genéticos en enzimas lisosomales o función peroxisomal.
- Las enzimas lisosómicas son hidrolíticas y se almacenan en orgánulos celulares llamados lisosomas. Los peroxisomas son organelas subcelulares implicadas en el metabolismo de los lípidos.
- Estas enfermedades se caracterizan por procesos sistémicos devastadores que afectan la función neurológica y cognitiva, el crecimiento y el desarrollo y el estado cardiopulmonar.
- El inicio en la infancia o la primera infancia suele ir acompañado de un rápido deterioro y asociado con la muerte temprana.

Enfermedades lisosomales

- A pesar de que el trasplante en enfermedades lisosomales se ha realizado durante más de 30 años, la eficacia del HSCT es difícil de evaluar debido al número limitado de casos, amplia gama de heterogeneidad clínica y a la ausencia de un buen registro funcional para un adecuado seguimiento a largo plazo.
- En los casos en los que se presenta daño al sistema nervioso central irreversible, el TCPH está contraindicado.

Enfermedades peroxisomales

- La adreno leucodistrofia es un trastorno peroxisomal ligado a X que implica la beta-oxidación deficiente de ácidos grasos de cadena muy larga.
- De los cuatro patrones clínicos el X-ALD, el que tiene compromiso cerebral es el único que tiene indicación de trasplante.
- Aproximadamente el 40% de los niños genéticamente afectados desarrollarán X-ALD cerebral. La progresión resulta en discapacidad severa, demencia y muerte en un período de meses.

Indicación de trasplante

- Pacientes con evidencia definitiva temprana de enfermedad cerebral determinada por resonancia magnética sin signos clínicos.
- De presentar una enfermedad clínicamente evidente, la naturaleza rápidamente progresiva de la condición impide un resultado exitoso de trasplante en la mayoría de los casos.
- Se ha demostrado que la presencia de anomalías en la resonancia magnética cerebral y la presencia o

ausencia de realce con gadolinio es de valor pronóstico.

- El trasplante no tiene ningún efecto sobre la disfunción suprarrenal y los niveles de ácidos grasos de cadena muy larga.
- La crisis suprarrenal puede precipitar una profunda disminución de la función del SNC, al igual que el EICH, por lo que la compatibilidad debe ser estricta.

Acondicionamientos

- Históricamente el régimen estandarizado de acondicionamiento fue busulfán / ciclofosfamida y la médula ósea como una fuente preferida.
- Recientemente fueron introducidos regímenes reemplazando la ciclofosfamida por la fludarabina, y el busulfán por treosulfán, observándose mejores resultados.

Resumen de las indicaciones de trasplante

	Auto TCPH	Alo DR histoi-déntico	Alo DNR histoi-déntico	Alo donante alternativo
MPS III (Hurler)	NA	S/II	S/II	OC/II
• MPS III Hurler-Schele (severo)	NA	GNR/III	GNR/III	GNR/III.
MPS VI Maroteaux-Lany	NA	OC/II	OC/II	OC/II

Bibliografía

- Boelens JJ et al. Current international perspectives on hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2010; 57: 123-145.

HEMOGLOBINOPATÍAS

- Hay dos hemoglobinopatías con indicación de TCPH: o talasemia mayor o drepanocitosis

Talasemia mayor

Factores pronóstico (Grupo de Pesaro)

- Calidad de quelación recibida durante toda la vida antes del trasplante (regular versus no regular);
- Hepatomegalia (>2 cm por debajo del margen costal);
- Presencia de cualquier grado de fibrosis hepática en el examen de biopsia hepática pre-trasplante.
- La terapia de quelación transfusional es la clave para un trasplante exitoso (SG sin sobrecarga de hierro >90% vs <50%).

Acondicionamientos

- Históricamente el condicionamiento se basa en esquemas Bu/Cy
- En el grupo de alto riesgo, después de reducir la intensidad del acondicionamiento (ciclofosfamida de 200 mg/kg a 120 mg/kg), la mortalidad relacionada con el trasplante persistió en 18%, pero el riesgo de recurrencia de talasemia aumentó en un 30%.
- Los pacientes adultos tienen alta mortalidad relacionada con el trasplante (35%) y riesgo muy limitado de recurrencia de talasemia.

Drepanocitosis

- La SCD sintomática es una indicación clara para el trasplante, pero si ya se ha producido un daño irreversible en un órgano vital, el papel del trasplante es cuestionable.
- La pregunta clave es, por lo tanto, identificar a los pacientes con alto riesgo de enfermedad sintomática.
- Se han propuesto diversos métodos para identificar a estos pacientes, todos basados en características clínicas o en eventos que ya han ocurrido, pero no se han desarrollado criterios definitivos acordados.

Acondicionamientos

- Bu/Cy
- Recientemente, se ha publicado un ensayo exitoso en un pequeño número de pacientes adultos con anemia falciforme (n = 11) con 300 cGy de irradiación corporal total y alemtuzumab

Bibliografía

- Angelucci E. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010; 2010: 456-462.
- Chiesa R et al. Unpredictability of iv Busulfan pharmacokinetics in children undergoing hematopoietic stem cell transplant for advanced beta thalassemia: Limited toxicity with a dose adjustment policy. Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16: 622-628.
- Bertaina A et al. The role of reduced intensity preparative regimens in patients with thalassemia given hemopoietic transplantation. Ann N Y Acad Sci. 2010; 1202: 141-148.
- Bernaudin F et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. Blood. 2007; 110: 2749-2756.

TUMORES SÓLIDOS PEDIÁTRICOS

- Neuroblastoma

- El neuroblastoma de alto riesgo es la única patología en la que se ha podido demostrar mediante estudios aleatorios la superioridad del trasplante frente a la quimioterapia convencional.
- El enfoque actual consiste en una inducción con poliquimioterapia, recolección de PBSC, cirugía extensiva al sitio del tumor primario, megadosis de quimioterapia con rescate autólogo, radioterapia local y mantenimiento con ácido 13-cis retinoico.

Indicaciones

Pacientes en primera línea de tratamiento

- Mayor de 18 meses.
- Enfermedad metastásica generalizada.
- MycN amplificado.

Pacientes en recaída

- >18 meses.
- N-Myc amplificado.
- Previamente no trasplantado.

Acondicionamientos

- Bu/Mel (*European High-Risk Neuroblastoma Study -I/SIOPEN*).
- Los regímenes en tándem no han demostrado superioridad y sí mayor toxicidad.

- Sarcoma de Ewing. Indicaciones

Indicaciones

- Volumen de tumor primario superior a 200 ml.
- Más de un sitio óseo.
- Metástasis de médula ósea.
- Metástasis pulmonares.

Acondicionamientos

- Bu/Mel (*Euro-Ewing III/IV*).
- No ha sido demostrada la superioridad del trasplante alogénico aunque algunos grupos han publicado un efecto favorable contra tumor.

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Indicaciones

- **Meduloblastoma de alto riesgo** (metástasis primaria / recaída):
>3 años con radioterapia,
< de 3 años *Baby protocol* (sin radioterapia modalidad en tándem).
- **PNET metastásico** en el momento del diagnóstico o con características adicionales de alto riesgo como resección incompleta o edad temprana (menores de 3 o 5 años).
- **Infantes** (<4 años) con tumores cerebrales malignos.

Acondicionamientos

- Esquema COG: tándem en *Baby protocol* (busulfán y melfalán repetitivo).
- Esquema SIOP: Vp16 / Tiotepa / Mel.
- HEADSTART: Tiotepa+carboplatino+/-VP16

Bibliografía

- Matthay KK et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: A children's oncology group study. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 1007-1013.
- Ladenstein R et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: Results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 3284-3291.
- Finlay JL, Massimino M. A consensus and state-of-the-art workshop: Marrow ablative chemotherapy with hematopoietic cell rescue for malignant brain tumors of childhood and adolescence. *Pediatr Blood Cancer.* 2010; 54: 634.

Resumen de las indicaciones de trasplante en tumores sólidos

	Auto TCPH	Alo DR histoiéntico	Alo DNR histoiéntico	Alo donante alternativo
Neuroblastoma riesgo alto o >RC1	S/II	OC/II	OC/III	OC/II
Sarcoma de Ewing riesgo alto o >RC1	S/II	Exper/II	Exper/II	Exper/III.
Tumores SNC	OC/II	GNR/III	GNR/III	GNR/III

Fallo de injerto y pobre funcionamiento del injerto

La falla de injerto se define como la pérdida de injerto hematopoyético siguiendo al trasplante autólogo o alogénico. Se asocia a considerable morbilidad y mortalidad, principalmente por infecciones y hemorragia, con una supervivencia a 3-5 años menor al 20%. Es más frecuente siguiendo al trasplante alogénico, especialmente en presencia de disparidad HLA, depleción T ex vivo y trasplante con sangre de cordón umbilical, alcanzando un 10-20% en algunas series.

DEFINICIONES

1- Fallo primario del injerto (temprano): neutrófilos < 500/mm³ al día +28 de la infusión o de 100/mm³ al día 21; Hb < 8 gr/dl, plaquetas < 20.000/mm³ y soporte transfusional continuo. En acondicionamientos de intensidad reducida se requiere confirmación con quimerismo. En trasplante con sangre de cordón umbilical el tiempo se extiende al día +42.

2- Fallo secundario del injerto (tardío): pacientes que tuvieron criterios de injerto y luego presentan caída de los valores de al menos dos líneas (neutrófilos < 500/mm³ y plaquetas < 20.000/mm³), no relacionado a infección, medicamentos o progresión de enfermedad con soporte transfusional de glóbulos rojos y plaquetas. En acondicionamientos de intensidad reducida requiere quimerismo menor al 5% del donante.

3- Rechazo del injerto: el término rechazo de injerto se refiere a un rechazo inmuno-mediado de las células del donante por parte de células efectoras residuales del receptor, lo cual ocurre a causa de disparidad genética entre donante y receptor. El rechazo es relevante sólo en trasplante alogénico. El rechazo primario

del injerto se define como ausencia de hematopoyesis del donante dentro del primer mes del trasplante, y el rechazo tardío es definido como la pérdida de células del donante luego del funcionamiento inicial del injerto. Debe confirmarse por quimerismo. El rechazo de injerto es una causa de fallo de injerto.

4- Pobre funcionamiento del injerto: dos o tres citopenias, por más de 2 semanas, luego del día +28, siguiendo al trasplante alogénico con quimerismo completo del donante.

FACTORES DE RIESGO PARA FALLA DE INJERTO

Factores cuantitativos

- Bajo recuento de células CD34+
- Presencia de esplenomegalia
- Fuente del injerto: cordón > médula ósea > sangre periférica movilizada

Factores cualitativos de las CPH y del nicho medular:

- Quimioterapia extensiva pre-trasplante y/o irradiación
- Sobrecarga de hierro
- Fibrosis medular
- Estado de la enfermedad de base: más de 1-2 años de la fecha del diagnóstico, compromiso de la médula por la enfermedad, refractariedad
- Tipo de enfermedad: eritropatías hereditarias (talasemia, anemia de células falciformes), anemia aplásica adquirida severa, mielodisplásicos y mieloproliferativos
- Edad avanzada del receptor y/o el donante
- Técnicas de almacenamiento y experiencia del centro

Inmunológicos

- **Disparidad HLA donante / receptor**
- **Presencia de anticuerpos anti-donante pre-trasplante**
- **Manipulación del injerto (depleción de células T o selección CD34+)**
- **Historia transfusional extensa pre-trasplante**
- **Régimen de inmunosupresión pos-trasplante**
- **Tipo e intensidad del acondicionamiento**
- **Presencia de EICH agudo o crónico**
- **Infecciones virales (Herpes 6, Parvovirus, CMV)**

ESTRATEGIAS PARA REDUCIR LA FALLA DE INJERTO

Varias estrategias podrían plantearse dependiendo del tipo de donante, receptor y enfermedad de base en trasplante alogénico: tamizaje para anticuerpos anti-donante (DSA) en trasplante con disparidad HLA, donantes jóvenes, tratamiento de la esplenomegalia masiva, mayor inóculo de CD34+ en pacientes con enfermedades no malignas (siempre balanceando el riesgo de EICH).

TRATAMIENTO

Medidas generales

Suspender cualquier medicamento mielotóxico, tratar infecciones. Iniciar G-CSF si no lo recibía.

En auto TCPH

Uso de productos de back-up almacenados, soporte con factores de crecimiento, temprana consideración de trasplante alogénico (usando acondicionamientos de intensidad reducida).

En alo TCPH

En pacientes con **fallo de injerto primario** el re-trasplante usando el mismo donante o donante alternativo es la única opción para obtener sobrevida a largo plazo. Debe realizarse lo antes posible, la mediana al segundo trasplante ha sido descrita entre 42 y 63 días.

En pacientes con **fallo de injerto secundario** las opciones son: re-trasplante, factores de crecimiento, cambios en la inmunosupresión, infusión de linfocitos del donante para convertir quimerismo mixto persistente o descendiente a quimerismo completo del donante.

En pacientes con **pobre funcionamiento del injerto** se puede optar por:

- Factores de crecimiento (G-CSF, eritropoyetina, eltrombopag)
- Boost de CD34+ seleccionadas del donante: luego de 2-3 meses de prueba con factores de crecimiento. Este procedimiento se asocia con alta tasa de recuperación hematológica y baja probabilidad de EICH. No requiere acondicionamiento.

Consideraciones para segundo alo TCPH por falla de injerto

- **Tipo de donante:** no hay evidencia a favor de usar el mismo donante o cambiar. Se debe considerar que la recurrencia de la enfermedad de base luego de un injerto exitoso es una causa de falla posterior a un segundo trasplante por lo que si no implica un retraso cambiar el donante podría ser la mejor opción. Se deben chequear los anticuerpos-anti donante en el receptor y evitar usar donantes con DSA+.
- **Régimen de acondicionamiento:** siempre debe usarse, preferentemente no mieloablativo basados en fludarabina, ciclofosfamida+/-timoglobulina o bajas dosis de radioterapia corporal total
- **Profilaxis de la EICH:** siempre debe usarse, los segundos trasplantes tienen más riesgo de EICH aguda. Debe ser basada en un inhibidor de calcineurina.

Bibliografía

- Lowsky R, Messner H. Mechanisms and Treatment of Graft Failure. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. pp. 1201–1218. doi:10.1002/9781444303537.ch80.
- Diaz MA, Lopez I, Molina B, Pereto A, Zubicaray J, Sevilla J et al. Graft failure after T-cell depleted haploidentical transplantation in pediatric patients with high-risk hematological malignancies. A risk factors and outcomes analysis. *Leuk Lymphoma*. 2021; 1–8.
- Giammarco S, Sica S, Chiusolo P, Laurenti L, Sorá F, Martino M et al. Eltrombopag for the treatment of poor graft function following allogeneic stem cell transplant: a retrospective multicenter study. *Int J Hematol*. 2021. doi:10.1007/s12185-021-03153-3.
- Uria-Oficialdegui ML, Alonso L, Benitez-Carabante MI, Renedo B, Oliveras M, Diaz-de-Heredia C. Use of eltrombopag for the treatment of poor graft function after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatr Transplant*. 2021;25: e14010.
- Prata PH, Resche-Rigon M, Blaise D, Socié G, Rohrlisch P-S, Milpied N et al. Outcomes of Salvage Haploidentical Transplant with Post-Transplant Cyclophosphamide for Rescuing Graft Failure Patients: a Report on Behalf of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25: 1798–1802.
- Giammarco S, Raiola AM, Di Grazia C, Bregante S, Gualandi F, Varaldo R et al. Second haploidentical stem cell transplantation for primary graft failure. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56: 1291–1296.
- Valcarcel D, Sureda A. Graft Failure. En: E. Carreras et al. (eds.), *The EBMT Handbook*, https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_41.

Complicaciones clínicas a mediano y largo plazo

Enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa)

La EICHa es la principal causa de morbimortalidad relacionada al trasplante alogénico. Es una enfermedad sistémica que compromete la piel, mucosa gastrointestinal, ductos biliares y hepatocitos y, en menor medida, ojos, médula ósea, pulmones y riñones. Es producida por una respuesta inmunológica de las células T del donante, contra los antígenos del receptor.

La incidencia del EICHa se encuentra directamente relacionada con el grado de discordancia (mismatch) entre las proteínas HLA del donante y las del receptor, siendo del 35-45% en trasplante relacionado con HLA idénticos y algo mayor en TCPH no relacionados.

Factores de riesgo

- disparidad HLA (discordancia o donante no relacionado > no discordancia),
- alosensibilización del donante (mujeres con embarazos previos o transfusiones),
- disparidad sexo (donante mujer-receptor varón),
- régimen de acondicionamiento (régimen mieloablativo > régimen intensidad reducida),

- fuente (sangre periférica > médula ósea > cordón umbilical),
- cantidad de linfocitos T del inóculo (sin depleción > depleción parcial > depleción total),
- selección CD34+ (>celularidad > riesgo),
- profilaxis (sin profilaxis > ciclosporina o metotrexato > ciclosporina + metotrexato > depleción linfocitos T),
- edad del paciente y donante (> edad > riesgo).

Clasificación

Clásicamente la EICH se clasificaba en aguda o crónica, según se presentara antes o después de los 100 días de la infusión. Actualmente se clasifica según signos clínicos de aguda o crónica:

	Categorías	Tiempo de inicio	Signos de EICHa	Signos de EICHc
Agudo	Clásico	≤ 100 días	SÍ	NO
Agudo	Recurrente, persistente o tardío	> 100 días	SÍ	NO
Crónico	Clásico	Sin límite de tiempo	NO	SÍ
Crónico	Superposición	Sin límite de tiempo	SÍ	SÍ

Presentación clínica y diagnóstico

El diagnóstico de EICHa se realiza generalmente basándose en la clínica, una vez descartados otros diagnósticos diferenciales. La piel es el órgano afectado con mayor frecuencia, seguido por el tracto gastrointestinal y el hígado.

Piel

Clínica	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial
Eritema máculopapular, a predominio de palmas, plantas, orejas, mejillas, cuello y hombros. Formas severas: símil a necrólisis epidérmica tóxica	Biopsia: degeneración vacuolar, disqueratosis, queratinocitos apoptóticos, infiltración linfocitaria perivascular y linfocitos en unión dermoepidérmica	Reacciones a drogas (antibióticos, quimio/radioterapia). Exantemas infecciosos

(* La biopsia cutánea no predice severidad de la enfermedad, tiene un rol limitado en el manejo y nunca debe retrasar el inicio del tratamiento.

Gastrointestinal

Clínica	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial
Tracto superior: náuseas, vómitos, anorexia, saciedad precoz, dolor abdominal. Pérdida de peso. Tracto inferior: diarrea secretora . En casos severos puede ser hemorrágica por úlceras e íleo. Dolor abdominal.	Endoscopia alta con biopsia del antro gástrico. Colonoscopia o rectosigmoideoscopia Biopsia: necrosis del epitelio glandular y dilatación focal. Pérdida de las glándulas/criptas. Ulceración focal o difusa de la mucosa.	Tracto superior: toxicidad por drogas, infecciones por herpes, H. pylori. Tracto inferior: infecciones por CMV, adenovirus y rotavirus, Clostridium difficile, giardiasis, drogas como el micofenolato y magnesio.

(* Las biopsias suelen ser necesarias para el diagnóstico.

Hígado

Clínica	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial
Ictericia. Colestasis (FAL, γ GT y colesterol elevados). Hepatomegalia.	Biopsia (*): infiltración linfocitaria en áreas portales, pericolangitis, destrucción de ductos biliares.	SOS. Infecciones virales. Toxicidad por drogas. Sepsis. Sobrecarga de hierro.

(* Si es dificultoso realizar biopsias hepáticas por plaquetopenia, podría estar indicada la biopsia transyugular si es necesaria.

Se ha descrito la afección de otros órganos por EICHa, aunque su presentación es mucho menos frecuente. A nivel del sistema hematopoyético puede desarrollar atrofia tímica, citopenias (plaquetopenia principalmente). El compromiso ocular se ha manifestado con fotofobia, conjuntivitis hemorrágica y lagofthalmos.

Gradación clínica

Órgano	Grado	Características
Piel	+	Eritema maculopapuloso < 25% superficie corporal.
	++	Eritema maculopapuloso 25-50% superficie corporal.
	+++	Eritrodermia generalizada.
	++++	Eritrodermia generalizada con vesículas y descamación.
Hígado	+	Bilirrubina entre 1 y 3 mg/dl
	++	Bilirrubina entre 3,1 y 6 mg/dl
	+++	Bilirrubina entre 6,1 y 15 mg/dl
	++++	Bilirrubina > 15 mg/dl
Intestino	+	Diarrea 500-1000 ml/día (o 30 ml/kg).
	++	Diarrea 1000-1500 ml/día (o 60 ml/kg).
	+++	Diarrea > 1500 ml/día (o 90 ml/kg).
	++++	Dolor abdominal intenso con o sin íleo intestinal.

Grado	Piel	Hígado	Intestino	AEG
Grado I	+ / ++	y 0	y 0	0
Grado II	+ / ++ / +++	y +	y/o +	+
	+++ aislada		o + por biopsia	
Grado III	++ / +++	y ++ / +++	y/o ++ / +++	++
Grado IV	++ / +++ / ++++	y ++ / +++ / ++++	y/o ++ / +++ / ++++	+++

AEG: afección del estado general

Tratamiento

- La decisión de comenzar tratamiento sistémico depende de la severidad clínica y del tiempo de progresión. La EICH rápidamente progresiva requiere tratamiento urgente.
- La sobrevida se correlaciona directamente con la respuesta al tratamiento inicial.
- La literatura sólo soporta el uso de prednisona o metilprednisolona para el tratamiento de primera línea de la EICHa. El resto de las drogas utilizadas para primera y segunda línea carecen de evidencia suficiente para una recomendación específica.
- El grado I de EICHa se maneja con tratamiento tópico y optimización de las dosis de los inhibidores de calcineurina. Los grados II a IV, con tratamiento sistémico y tópico.

Tratamiento sistémico de primera línea

- Metilprednisolona 2 mg/kg/día EV o prednisona 2 a 2,5 mg/kg/día oral.
- Continuar con los inhibidores de calcineurina (niveles plasmáticos de ciclosporina alrededor de 200 ng/ml y tacrolimus 10-15 ng/ml)
- Las excepciones como EICHa del tracto gastrointestinal superior (anorexia, náuseas, vómitos y dispepsia) o EICHa grado IIa (eritema cutáneo < 50% sin progresión en las primeras 24 hs.; bilirrubina < 3 mg/dl, diarrea < 20 ml/kg/día sin hemorragia ni cólicos): se tratan con dosis más bajas de corticoides sistémicos y mantenimiento con esteroides tópicos: metilprednisolona 1 mg/kg/día y beclometasona oral, 8 mg/día o budesonida 3 mg c/12 hs.
- Disminución y duración óptimas del tratamiento estándar no definida. Ajustarlo a la resolución o persistencia de la EICH, comenzando el descenso en cuanto el paciente muestre mejoría, para minimizar los efectos adversos de los corticoides.
- Los brotes o exacerbaciones durante el descenso de esteroides no deben considerarse refractariedad al tratamiento y se manejan con aumento a la dosis previa.

Tratamiento de soporte

- EICHa gastrointestinal: reposo intestinal (período corto), dieta de bajas calorías con ácidos grasos de cadena corta (si tolera la vía oral), nutrición parenteral total, opiáceos, octeotride en dosis escalonadas (en diarrea > 1 litro).
- EICHa de piel: cremas hidratantes, triamcinolona 0,1% tópico 3 veces al día, hidrocortisona 0,1% tópico (para eritema facial) 3 veces al día, tratamiento estándar de bullas y úlceras, como en quemado.

Medidas generales: profilaxis antifúngicas, virales y bacterianas

Evaluación de respuesta

Debe evaluarse a las 48 a 72 hs para definir el tratamiento a seguir. La respuesta al tratamiento inicial, es crucial para el pronóstico.

Respuesta completa (RC): resolución completa y sostenida de todas las manifestaciones de EICH en todos los órganos, sin necesidad de otros tratamientos.

Respuesta parcial (RP): mejoría en el estado de todas las manifestaciones iniciales, sin resolución completa y sin empeoramiento en ningún otro órgano.

No respuesta (NR): el mismo grado de afección a pesar del tratamiento o progresión en algún órgano o la muerte antes de la evaluación.

Progresión: Empeoramiento en 1 o más órganos, sin mejoría en ninguno.

SI OCURRE PROGRESIÓN A LOS 3 DÍAS, NO RESPUESTA A LOS 7 DÍAS O RESPUESTA PARCIAL A LOS 14 SE CONSIDERA REFRACTARIO Y SE DEBE PASAR A TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA.

Terapia de segunda línea para el tratamiento de EICHa

Se sugiere iniciar cuando después de tres días de tratamiento con agentes de primera línea se observa progresión de los síntomas, cuando se alcanza una semana con persistencia de las manifestaciones en EICH agudo grado III, o cuando la sintomatología persiste por más de dos semanas en EICHa grado II.

Un metanálisis que involucra 29 estudios evaluando distintos agentes y combinaciones de los mismos como terapia de segunda línea, determina que en la evaluación de sobrevivida a 6 meses no hay soporte para que cualquier agente utilizado sea más efectivo en el control de la enfermedad, ni otorgue superioridad en la tasa de respuesta.

Los agentes seleccionados se añadirán a la terapia iniciada con esteroides y al inhibidor de calcineurina.

a. Micofenolato mofetilo

Mecanismo de acción: inhibidor no competitivo de IMPDH, el paso limitante de la velocidad para la síntesis de purina de novo del que los linfocitos dependen.

Toxicidad: citopenia relacionada con la dosis y toxicidad gastrointestinal.

Tasas de respuesta entre el 42-72%. Mejores resultados en EICH cutáneo.

Efectos adversos: reactivación viral moderada a alta, especialmente si se utiliza con altas dosis de esteroides.

b. Timoglobulina

Mecanismo de acción: permitiría reducir las células T de la circulación, su activación y actividades citotóxicas. Toxicidad: su aplicación debe ser monitoreada de cerca por la anafilaxia o síndrome de liberación de citoquinas, siendo éste último más frecuente en velocidades de infusión <6 horas. La premedicación incluye esteroides.

Trombocitopenia e infecciones oportunistas son comunes. La reactivación viral es muy alta, tanto de adenovirus, VEB y CMV, lo que limita su efectividad terapéutica.

c. Sirolimus

Mecanismo de acción: se une a FK-complejo de unión de proteínas y bloquea la mTOR, en última instancia, causando la detención del ciclo celular en G1. Las células T son los más sensibles.

Toxicidad: de mayor relevancia clínica se incluyen: citopenia reversible, hipertrigliceridemia, nefrotoxicidad

(MAT o síndrome urémico hemolítico) y neurotoxicidad (púrpura trombótica trombocitopénica) cuando se combina con inhibidores de la calcineurina. Menos comunes son las elevaciones de transaminasas, edema, artralgias y neumonitis no infecciosa.

Reducir dosis de sirolimus cuando se combina con voriconazol, posaconazol y fluconazol.

Sirolimus puede aumentar el riesgo de rabdomiolisis si se utiliza junto con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Niveles plasmáticos objetivo de 3-12 ng/ml, pero debe ser <10 ng/ml cuando se combina con un inhibidor de la calcineurina.

Tasas de respuesta entre el 50 y 60%.

d. Infliximab

Mecanismo de acción: anticuerpo quimérico murino/humano monoclonal que se une con alta afinidad a la membrana de TNF α que da como resultado aclaramiento de TNF α y células T circulantes.

Efectos colaterales: aumento de la reactivación viral de EBV, adenovirus, y CMV. Mayor incidencia de infecciones fúngicas.

Mejores resultados en EICH gastrointestinal.

Administración vía EV en dosis de 10 mg/kg/semana durante al menos 4 dosis.

e. Etanercept

Mecanismo de acción: este agente se une de forma específica al TNF, lo bloquea e inhibe su mecanismo de acción.

Carece de interacciones significativas con otras drogas. Efectos adversos: alta reactivación de infecciones oportunistas.

La administración subcutánea se realiza dos veces por semana durante 8 semanas a una dosis de 0,4 mg/kg por dosis (dosis máxima: 25 mg).

f. Pentostatina

Mecanismo de acción: análogo de los nucleósidos que actúa en forma indirecta, ya que inhibe la ruta de degradación de las purinas.

La toxicidad más peligrosa es la mielosupresión.

No genera interacciones significativas con el uso de otras drogas.

Promueve reactivación viral significativa; genera mayor incidencia acumulada global de infecciones graves/mortales en comparación con MMF o etanercept de acuerdo al estudio aleatorizado de fase II BMT CTN 0302.

Administración: 1,5 mg/m² EV en el día 1 a 3 y 15 a 17.

g. Fotoaféresis extracorpórea (FEC)

Esta es una forma de inmunoterapia que involucra la exposición ex vivo de las células mononucleares obtenidas por aféresis a los agentes fotosensibles 8-metoxipsoralenos, exponiéndolas a radiación ultravioleta A, que sería la responsable de los efectos inmunomoduladores. Luego son reinfundidos al paciente. El mecanismo de acción se produciría a través de la normalización de la relación CD4/CD8, aumento del número de células NK y disminución de las células dendríticas circulantes.

Diferentes trabajos han mostrado la utilidad de FEC en pacientes con EICHa refractaria a esteroides, resultando en remisiones completas de EICHa en más del 80% del compromiso de piel y del 60% en compromiso hepático o gastrointestinal.

Al menos dos revisiones sistemáticas de estudios prospectivos sobre FEC en EICHa refractaria mostraron una respuesta global (RG) de 69% total con respuestas de 86% en piel, 60% en hígado y 68% gastrointestinal, demostrando a su vez una mortalidad baja en los pacientes con respuesta positiva a FEC.

Estos datos muestran la utilidad de la FEC especialmente para pacientes con EICHa refractaria y compromiso de piel. Existen limitaciones logísticas si no se dispone del método en el centro donde se trata el paciente para trasladar pacientes con compromiso gastrointestinal severo.

h. Ruxolitinib

Es un inhibidor selectivo de las tirosina-quinazas intracelulares JAK-1 y JAK-2 que tienen un importante papel en el desarrollo de la función de los diferentes tipos de células del sistema inmune a través de la modulación de citoquinas.

Hace un año la FDA aprobó el uso del ruxolitinib para el tratamiento de la EICHa refractaria a esteroides. Esto se sustentó en los datos del trabajo multicéntrico en fase II denominado REACH 1 trial, que incluye

49 pacientes con EICHa refractario que recibieron inicialmente 5 mg cada 12 hs que podía aumentarse a 10 mg cada 12 hs si no se detectaban citopenias (principal efecto adverso). La respuesta global a los 28 días fue de 100% en los pacientes con EICHa grado II y más de 40% en grado III-IV. Otro trabajo anterior, retrospectivo, había mostrado una respuesta global de 82% con respuestas completas de 46% y una supervivencia global de 79% a 6 meses.

La publicación del 2020 en el NEJM, el REACH 2, estudio multicéntrico en fase 3 en EICHa refractaria a esteroides (ruxolitinib vs tratamientos convencionales) mostró una diferencia importante en la RG a 28 días 62% vs 39%, con diferencias significativas en la supervivencia global y libre de eventos. Los efectos adversos más observados fueron la trombocitopenia (33% vs 18%) y la reactivación de CMV 26% vs 21%.

Bibliografía

- Paul J Martin et al. First and Second Systemic Treatment of Acute Graft vs Host Disease: Recommendation of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012; 18:1150-1163.
- H Joachim Deeg. How I Treat Refractory Acute GVHD. *Blood*. 2007; 109(10):4118-4126.
- Fiona L Dignan et al. Diagnosis and Management of Acute Graft vs Host Disease. *British Journal of Hematology*. 2012; 158:30-45.
- George B McDonald. How I Treat Acute Graft vs Host Disease of the Gastrointestinal Tract and Liver. *Blood*. 2016;1127(12):1544-1550.

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA (EICHC)

EICHC es una complicación grave que se presenta en un 30 a 70% de los receptores de TCPH. Los factores de riesgo para desarrollar EICHC son:

- Enfermedad injerto versus huésped aguda (EICHa) previa grado II-IV, disparidad de HLA, TCPH no relacionado, donante mujer-receptor hombre, TCPH con células madre de sangre periférica, TCPH sin depleción de linfocitos T.

Teniendo en cuenta la forma de presentación, la EICHC puede clasificarse como:

- **De novo:** sin EICHa previa (35%).
- **Quiescente:** posterior a EICHa resuelta (30-40%).
- **Progresiva:** evolución de EICHa sin resolución (20-35%).

Clasificación (NIH 2005): ver capítulo de EICH agudo.

Con el fin de establecer criterios estándares de diagnóstico de EICHC el NIH en su consenso del año 2005 agrupa las manifestaciones clínicas en cuatro categorías:

- Signos diagnósticos: manifestaciones que establecen el diagnóstico sin necesidad de otro test.
- Signos distintivos: manifestaciones no encontradas en EICHa, no son suficientes para hacer el diagnóstico, requieren confirmación con otro test o compromiso de otro órgano.
- Signos comunes: manifestaciones que están presentes tanto en EICHa como crónico.
- Otras: no específicos de EICHC, no pueden ser usados para definir el diagnóstico.

Para establecer el diagnóstico de EICHC se requiere:

- Al menos una manifestación clínica diagnóstica o
- Una manifestación clínica distintiva más una biopsia informada como probable, test de laboratorio o prueba que confirme el diagnóstico, en el mismo u otro órgano.

1. Manifestaciones clínicas por órgano

Las manifestaciones clínicas pueden comprometer uno o varios órganos.

Tabla 1. Signos y síntomas de EICH crónica

Órgano o sitio	Diagnóstica	Distintiva	Otras	Comunes
Piel	Liquen plano Esclerosis Morfea Poiquiloderma Liquen escleroso	Despigmentación. Lesiones papuloescamosas	Alt. sudoración Ictiosis Queratosis pilaris Hipopigmentación Hiperpigmentación	Eritema Eritema maculopapular Prurito
Uñas		Distrofia. Onicolisis Pérdida de uñas. Grietas		
Cabello		Alopecia cicatrizal y no cicatrizal. Lesiones escamosas	Afinado Canoso Opaco	
Boca	Liquen plano	Xerostomía. Mucocele. Atrofia Pseudomembranas. Úlceras		Gingivitis. Mucositis Eritema. Dolor
Ojos		Ojo seco Conjuntivitis cicatrizal Queratoconjuntivitis seca	Fotofobia Hiperpigmentación periorbital Blefaritis	
Genitales	Liquen plano Liquen escleroso Mujeres: estrechez vaginal Hombres: Fimosis Cicatrices o estenosis meato/uretral	Erosiones Fisuras Úlceras		
Tracto gastrointestinal	Membranas esofágicas con estenosis en el 1/3 superior y medio		Insuficiencia pancreática exógena	Anorexia Náuseas Vómitos Pérdida de peso
Hígado				FAL, BT y TGP > 2 del normal
Pulmón	Diagnóstico histológico de bronquiolitis obliterante	Atrapamiento aéreo y bronquiectasias en la TAC	Neumonía criptogénica organizada. Enfermedad restrictiva	
Músculos Fascias Articulaciones	Fascitis Rigidez articular	Miositis o polimiositis	Edemas, calambres Artralgias, artritis	
Hematopoyético Inmune			Trombocitopenia Eosinofilia Linfopenia Hipo e hipergammaglobulinemia Autoanticuerpos	
Otros			Serositis Neuropatía periférica Síndrome nefrótico Miastenia Cardiomiopatía Trastornos de conducción	

2. Histopatología en EICHc

Las biopsias son necesarias para confirmar el diagnóstico cuando:

- Existen características clínicas no diagnósticas.
- Existen diagnósticos alternativos.
- Dificultad en la valoración clínica por presencia de comorbilidades.

3. Gradación clínica

El Consenso del NIH (Filipovich y col, 2005) propuso una clasificación, con un índice clínico que va de 0 a 3 (valora compromiso funcional):

4. Valoración de la gravedad de la EICHc por órganos: (ver gráficos guías 2017)

La valoración se hace de acuerdo al compromiso funcional valorado de 0 a 3 en cada órgano evaluado.

Luego la EICHc puede clasificarse en leve, moderada y grave.

Tabla 3

Leve	- 1 ó 2 órganos (excepto pulmón) con índice 1	Tratamiento local
Moderada	- 3 órganos con índice 1, o - Al menos 1 órgano con índice 2, o - Pulmón con índice 1	Tratamiento sistémico
Grave	- Índice 3 en cualquier órgano, o - Índice 2 en pulmón	Tratamiento sistémico

5. Factores pronósticos al diagnóstico

Se han desarrollado distintos modelos pronósticos que puedan ayudar en el manejo de estos pacientes y así poder identificar a los de alto riesgo.

5.1. Factores al diagnóstico. Puntaje Akpek et al. (2001)

Con incidencia en la sobrevida a 10 años (82% sin factor de riesgo hasta 3% con la presencia de los 3 factores)

- Compromiso de piel > 50% de la superficie corporal
- Plaquetas <100.000/mm³
- EICHc progresiva

6. Tratamiento

6.1. Generalidades de tratamiento

El objetivo de tratamiento del EICHc es controlar los síntomas, la actividad de la enfermedad y mantener la función de órganos y sistemas, sin provocar daño por la toxicidad del tratamiento. La terapia auxiliar estaría indicada en EICHc leve y también debe combinarse con terapia sistémica en las formas más severas, para acelerar la respuesta local y permitir reducir la inmunosupresión.

6.2. Primera línea de tratamiento sistémico

6.2.1. Corticoides

Se utiliza metilprednisona 1 mg/kg/día, preferentemente combinado a otro inmunosupresor. No hay estudios que comparen esta dosis con otras.

La mayoría de los pacientes que desarrollan EICHc, lo hacen en el primer año post trasplante (90%) y de éstos, muchos se encuentran con inhibidores de calcineurina como profilaxis o tratamiento de EICHc. En esta situación, lo habitual es inclinarse por el tratamiento combinado, agregando corticoides.

6.3. Esquemas de tratamiento sistémico

6.3.1. Tratamiento combinado

Se inicia con metilprednisona 1 mg/kg/día por 2 semanas combinado con un inhibidor de la calcineurina. Si se obtiene respuesta completa o muy buena respuesta parcial, se comienza a disminuir la dosis de corticoides como indica la **tabla 4**.

El inhibidor de la calcineurina puede ser CSA diaria 5 mg/kg c/12 hs VO como dosis inicial; luego se ajusta según dosaje en sangre entera medida en el valle (rango terapéutico entre 150 y 300 ng/ml). Disminuir dosis según esquema **tabla 5**. También puede utilizarse tacrolimus (ver dosis y rango terapéutico)

Esquema de tratamiento a días alternos:

Mantener dosis las dos o tres primeras semanas y luego iniciar descenso en días alternos de esteroides 0,25 mg/kg por semana hasta dejar sólo 1 mg/kg en días alternos y luego iniciar igual descenso de 0,25 mg/kg/semana. Una vez finalizado el descenso de esteroides iniciar el descenso de inhibidor de calcineurina

Ajustar dosis de Csa según niveles (150-300 ng/ml). **Utilizar igual esquema con tacrolimus a dosis inicial de 0,03 mg/kg/d VO cada 12 hs. Ajustar a niveles de 5-15 ng/ml.**

Clasificación de la respuesta al tratamiento

- Respuesta completa: resolución de todas las manifestaciones en cada órgano o sitio.
- Respuesta parcial: mejoría en al menos 1 órgano o sitio sin progresión en cualquier otro órgano.
- Falta de respuesta: sin mejoría en ningún órgano o sitio.

6.3.2 Actualización en el tratamiento de la EICHc

a. Fotoaféresis extracorpórea (FEC)

Existe experiencia en esta técnica aplicada para tratamiento de EICHc desde hace casi 20 años.

De los trabajos prospectivos sobre FEC en EICHc refractario se destaca una publicación del 2018 que estudia 88 pacientes con FEC en 2ª o 3ª línea donde se obtuvo una respuesta global (RG) del 73%, los mejores resultados en compromiso de piel y manifestaciones de esclerosis. Un trabajo retrospectivo en 71 pacientes evidenció una RG del 61% con mejores respuestas en piel, hígado, mucosa oral y compromiso ocular. Una revisión sistemática de estudios prospectivos publicada en 2014 reportó una RG del 64% en compromiso de piel y gastrointestinal, pero de sólo 15% en bronquiolitis obliterante. Como conclusión, los datos de diferentes trabajos muestran una aceptable respuesta de EICHc refractario a la FEC especialmente con compromiso de piel, en los que sería de mayor utilidad.

b. Ruxolitinib

Se encuentran resultados de tratamiento de EICHc refractario con ruxolitinib en algunos estudios retrospectivos. Un análisis de 46 pacientes con EICHc severo reporta una RG del 43% y una RC del 13% en seguimiento de 12 meses, a su vez, otro estudio reporta una RG cercana al 100% en 19 pacientes. Una publicación de similares características (41 pacientes con EICHc severo refractario) demuestra RG estimada en el 85%.

En todos los trabajos la dosis fue de 5 a 10 mg cada 12 hs y las principales complicaciones que observaron fueron citopenias y mayores reactivaciones virales, sobre todo citomegalovirus.

c. Ibrutinib

Esta molécula es un inhibidor irreversible de la tirosina-quinasa de Bruton que regula principalmente la supervivencia de los linfocitos B. También está involucrada en la activación selectiva de las subpoblaciones de linfocitos T.

Este agente recibió la aprobación de la FDA en 2017 para el tratamiento del EICHc resistente a esteroides. Esto fue basado en los datos de un trabajo multicéntrico de 42 pacientes con EICHc corticoide-resistente, con compromiso de más de dos órganos en el 88% de los casos, recibieron 420 mg/día de ibrutinib. Con un seguimiento de 14 meses la RG fue del 67% con un 70% de los casos que sostuvieron la respuesta por más de 20 semanas. Se observó también una reducción significativa de la dosis de esteroides en el grupo de los respondedores a ibrutinib. Este mismo grupo fue seguido por 26 meses y se observó una RG del 69% con respuestas sostenidas más de 44 semanas del 55% de los pacientes, en pacientes con compromiso de ≥ 2 o < 3 órganos.

Los efectos adversos más comunes fueron diarrea, sepsis, neumonía y fatiga. No se observaron arritmias.

Tiene importantes interacciones medicamentosas con drogas que pueden aumentar sus concentraciones

plasmáticas, aumentando la probabilidad de causar efectos adversos, ejemplo: posaconazol, voriconazol, claritromicina, ciprofloxacina, aprepitant.

Se recomienda disminuir la dosis de ibrutinib a 280 mg/día cuando de usa junto con dosis habituales de posaconazol o voriconazol.

7. Tratamiento local y cuidados de soporte

7.1. Piel y faneras

Prevención y el manejo de manifestaciones clínicas como prurito, eritema, dolor, despigmentación y limitación del rango de movilidad, así como cuidados tópicos para erosiones, ulceraciones y sobreinfecciones.

Tabla 4

MEDIDAS PREVENTIVAS
<ul style="list-style-type: none"> • Fotoprotección: <ul style="list-style-type: none"> - Evitar exposición solar. - Uso de pantallas y protectores solares (> 20 y con protección UV A y B). - Evitar agentes fotosensibilizantes (voriconazol). • Evaluación dermatológica anual para control de neoplasias de piel.
TRATAMIENTO
<ul style="list-style-type: none"> • Piel intacta: <ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento sintomático con emolientes y antipruriginosos. - Corticoides tópicos: cara, ingle y axilas, hidrocortisona 1-2,5%. El resto del cuerpo, triamcinolona 0,1%, clobetazol 0,05% y betametasona 0,01%. - Terapia lumínica: PUVA, UV-A 1, UV-B. - Inhibidores de calcineurina tópicos: tacrolimus 0,03% y 0,1% y pimecrolimus 1%.
<ul style="list-style-type: none"> • Piel con esclerosis <ul style="list-style-type: none"> - Masajes musculares y de fascias para mejorar el ROM - Ejercicios de estiramiento para mejorar el ROM
<ul style="list-style-type: none"> • Prurito <ul style="list-style-type: none"> - Antipruriginosos locales o sistémicos

7.2. Cavidad oral Ver Guía de complicaciones orales

7.3. Ojos Ver Guía de complicaciones oculares

7.4. Genitales

Atrofia vulvovaginal:

- Estrógenos y/o progestágenos tópicos o sistémicos de acuerdo a necesidad de cada paciente. Terapia tópica para EICH vulvar:
- Betametasona unguento 0,05% clobetazol gel vaginal
- Tacrolimus unguento 0,1% (vulva) u óvulos (vaginal) Tratamiento quirúrgico:
- Para sinequias extensas y completa obliteración del canal vaginal puede ser necesaria la lisis quirúrgica con o sin reconstrucción vaginal seguida de 6 meses de dilatadores.

7.5. Aparato digestivo Ver guía de complicaciones gastrointestinales

7.5.1. Hígado

En presencia de colestasis, se utilizan altas dosis de ácido ursodesoxicólico (30-40 mg/kg/día).

Ante fallo hepático se recomienda terapia de soporte con albúmina, espironolactona, vitamina K e incluso trasplante hepático. Debe descartarse y tratarse la sobrecarga de hierro.

7.6. Pulmón

Se pueden utilizar corticoides inhalados solos o combinados con broncodilatadores, montelukast y azitromicina. La rehabilitación pulmonar puede ser de ayuda en bronquiolitis obliterante (BO), como ha sido demostrado en EPOC. Debería usarse el test de caminata de los 6 min y la saturación con aire ambiente (<87%) para identificar pacientes que requieren suplemento de O2. Es fundamental evitar tóxicos inhalados como el tabaco, infecciones respiratorias y vacunarse para influenza y neumococo. Considerar el uso de inmunoglobulina EV.

7.6.1. Guías de monitoreo y manejo de obstrucción del flujo aéreo

A. Obstrucción del flujo aéreo de reciente comienzo con VEF1 \geq 70%

- 1- Iniciar corticoides inhalados:
 - Fluticasona 440 ug 2 veces al día, o
 - Fluticasona/salmeterol 500/50 ug 2 veces al día (si hay síntomas de obstrucción)
 - Continuar tratamiento hasta que el VEF1 mejore o hasta que el EICH resuelva (resolución de todas las manifestaciones reversibles de EICH sin exacerbaciones 6 meses después de suspender la terapia sistémica)
- 2- Tratamiento inmunosupresor cuando debe tratarse EICH en otro órgano
 - Continuar tratamiento hasta que el VEF1 mejore o hasta que el EICH resuelva (resolución de todas las manifestaciones reversibles de EICH sin exacerbaciones 12 meses después de suspender la terapia sistémica).
- 3- Monitorear con pruebas de función respiratoria (PFR) mensualmente por al menos 3 meses
 - Si el VEF1 se estabiliza, PFR cada 3 meses por 1 año, el segundo año cada 6 meses y posteriormente cada 6-12 meses.
 - Si el VEF1 disminuye, pasar a B.

B. Obstrucción significativa del flujo aéreo con VEF1 $<$ 70% con o sin atrapamiento aéreo significativo en TAC de alta resolución

- 1- Evaluar broncoscopia para descartar infección.
- 2- Descartada infección, evaluar ingresar al paciente en un ensayo clínico de BO e iniciar metilprednisona 1 mg/kg/día.
 - Comenzar descenso estándar a las 2 semanas.
 - Considerar continuar con corticoides inhalados.
- 3- Si el VEF1 empeora, evaluar cambio de tratamiento sistémico. 4- Monitoreo en sangre de CMV.
- 5- Monitorear con PFR mensualmente por al menos 3 meses.
 - Si el VEF1 se estabiliza, PFR cada 3 meses por 1 año.
 - Si el VEF1 disminuye, pasar a C.

C. Obstrucción del flujo aéreo resistente a corticoides (descenso progresivo del VEF1 \geq 10% a pesar del tratamiento con 1 mg/kg/día de prednisona)

- 1- Considerar aumentar la dosis a 2 mg/kg/día por 2 semanas y disminuir hasta alcanzar la dosis de 1 mg/kg/día al cabo de 2-4 semanas.
- 2- Considerar otro tratamiento inmunosupresor.
- 3- Monitoreo en sangre de CMV.
- 4- Monitorear con PFR mensualmente por al menos 3 meses
 - Si el VEF1 se estabiliza, PFR cada 3 meses por 1 año.

7.7. Sistema nervioso

El dolor neuropático puede requerir tratamiento que incluye antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), SIRS (citalopram) y anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina). Los analgésicos opioides, si bien no son los ideales para este tipo de dolor, a menudo pueden usarse. Para los calambres y espasmos musculares pueden utilizarse diferentes drogas como baclofeno, clonazepan o diazepam al acostarse.

7.8. Inmunidad e infecciones. Ver guía de profilaxis antibiótica e inmunizaciones

7.9. Sistema musculoesquelético

Terapia de soporte para pacientes con fascitis, contracturas, miopatía corticoidea y necrosis ósea avascular

Tabla 5

Fascitis y contracturas
Referir para medición de ROM cuantitativo para orientar al paciente sobre ejercicio de estiramiento y realizar un monitoreo de progreso
Recomendar realizar ejercicios diarios de estiramiento en domicilio
En grados severos recomendar fisioterapia y elongaciones 2-3 veces por semana
Evaluación quirúrgica
Miopatía corticoidea y por desuso
Fortalecimiento: Ejercicio isométrico, isotónico e isoquinético
Disminución de resistencia: Ejercicio aeróbico progresivo con aumento en la duración y resistencia para alcanzar frecuencia cardíaca alta
Necrosis ósea avascular
Manejo no quirúrgico: muletas, corticoides intrarticulares, medicamentos orales
Manejo quirúrgico incluyendo remplazo total de cadera

7.10. Prevención y manejo de osteoporosis. Ver guía de osteoporosis

7.11. Esfera psicosocial

Terapia de soporte y cuidados en la esfera psicosocial con especialista.

8. Tratamiento de EICHc refractaria dependiente o intolerante a corticoides

Alrededor del 50% de los pacientes que desarrollen EICHc, van a requerir una segunda línea de tratamiento dentro de los 2 años de iniciados los inmunosupresores sistémicos.

Estos pacientes tendrán un peor pronóstico y el 30% continuará recibiendo medicación en los siguientes 3 años.

Varios agentes han sido utilizados como segunda y tercera línea de tratamiento para EICHc. Es difícil conducir estudios randomizados controlados, por lo que las sugerencias de manejo están basadas generalmente en opiniones de expertos a pesar de tener toxicidades significativas.

Tabla 6. Toxicidades más significativas de los tratamientos del EICHc

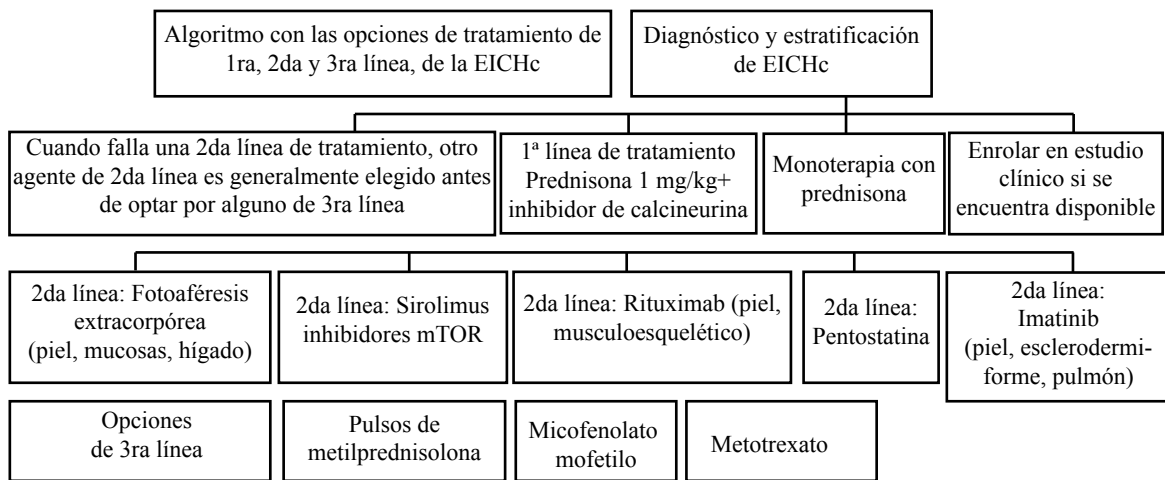
Tratamiento	Toxicidades más significativas	Indicaciones de uso
Glucocorticoides	Infección, HTA, hiperglucemia, cambios del estado de ánimo, osteoporosis, aumento de peso, alteración del crecimiento	Primera línea
Inhibidores de la calcineurina	Infección, HTA, insuficiencia renal, microangiopatía trombótica, neurológicos, hipertricosis.	Primera línea combinados con prednisona.
Fotoaféresis extracorpórea	Relacionadas con el catéter venoso central, episodios vaso-vagales	Segunda línea en piel, boca e hígado. Tercera línea con otros órganos afectados
Ibrutinib	Plaquetopenia, sangrados, FA	Segunda línea (aprobado por FDA)
Sirolimus	MAT, dislipemia, toxicidad hematológica	Segunda línea.
Pentostatina	Infección, pancitopenia	Segunda línea. No durante infecciones agudas ni en EICHc pulmonar
Rituximab	Reacciones durante la infusión, infección, leucoencefalopatía multifocal progresiva	Segunda línea en piel y musculoesquelético. Tercera línea otros órganos.
Imatinib	Disnea, edemas, pancitopenia, toxicidad hepática	Segunda línea en esclerodermiforme o pulmonar. Tercera línea en otros órganos
Micofenolato	Infección, toxicidad hepática, gastrointestinal, hematológica	Segunda línea
Ciclofosfamida	Hematológica, infección, vías urinarias	EICH hepático

Estas drogas pueden ser útiles en el manejo de enfermedad refractaria a esteroides definido como:

- Progresión bajo tratamiento con prednisona a 1 mg/Kg/día por dos semanas.
- Enfermedad estable con más de 0,5 mg/Kg/día de prednisona por 4-8 semanas.
- Incapacidad de disminuir prednisona por debajo de 0,5 mg/kg/día.

Al momento de elegir agentes de segunda línea deben considerarse los órganos comprometidos, las comorbilidades, el perfil de toxicidad, la experiencia y los recursos disponibles.

Algunos de estos tratamientos pueden ser usados en combinación o secuencialmente, evitando el cambio de más de una droga por vez. Cuando hay progresión dentro de un período de 4 semanas es necesario considerar un tratamiento alternativo, aunque los pacientes con enfermedad cutánea esclerosante probablemente demoren más en demostrar respuesta, y algunos tratamientos como la fotoaféresis no deberían suspenderse antes de los 3 meses.



11. Pronóstico

Aproximadamente, un 50% de los pacientes se encuentran libres de enfermedad, sin manifestaciones clínicas de EICH y sin inmunosupresión dentro de los 7 años de iniciado el tratamiento. Un 10% siguen con tratamiento sistémico más allá de los 7 años y el 40% restante han fallecido durante el tratamiento o recaído de su enfermedad de base.

Bibliografía

- Sullivan KM, Shulman HM, Storb R et al. Chronic Graft-Versus Host Disease in 52 patients: Adverse Natural Course and Successful Treatment with Combination Immunosuppression. *Blood*. 1981;57(2):267-275.
- Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R et al. Alternating-Day Cyclosporine and Prednisone for Treatment of High-Risk Chronic Graft-versus-Host Disease. *Blood*. 1988; (2); 555-561.
- KocSibel, Leisenring W, Flowers ME et al. Therapy for Chronic graft-versus-host disease: A randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood*. 2002; 100(2):48-51.
- Akpek G, Zahurak M, Piantadosi S. Development of a prognostic model grading chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2001; 97: 1219-1226.
- Stewar BL, Storer B, Storek J et al. Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2004; 104(12):3501-3506.
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005; (II):945-955.
- Inamoto Y, Flowers ME. Treatment of chronic graft-versus-host disease. *Curr Opin Hematol*. 2011; 18 (6):414-420.
- Solano VC. Enfermedad Injerto Contra Huésped Crónica. En Carreras Enric. Manual de trasplante

- hematopoyético. 4^o edición. Barcelona: Editorial Antares; 2010. P. 477-490.
- Arora M, Klein JP, Weisdorf DJ et al. Chronic GVHD risk score: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. *Blood*. 2011;117: 6714-6720.
 - Wolff D, Schleuning M, Von Harsdorf S et al. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2011;17(1):1-17.
 - Dignan FL, Scarisbrick JJ, Cornish J et al. Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. *British Journal of Haematology*. 2012;158:62-78.
 - Dignan FL, Amrolia P, Clark A et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. *British Journal of Haematology*. 2012;158: 46-61.
 - Jagasia M, Greinix H, Arora M et al. National Institutes of Health- D- Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3): 389-401.
 - Shulman Howard M, Cardona DM et al. NIH Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host Disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 April; 21(4): 589-603.
 - Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol*. 2014; 28: 1-37.
 - Lee S, Wolff D, Kitko C et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host Disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(6): 984-999.
 - Carpente P, Kitko C, Elad S et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(7): 1167-1187.
 - Flower M, Martin P. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2015;125 (4): 606-615.
 - Jagasia M, Perales M., Schroeder MA et al. Ruxolitinib for the Treatment of Steroid-Refractory Acute GVHD (REACH1): A Multicenter, Open-Label Phase 2 Trial. *Blood* 2020 May 14;135(20):1739-1749
 - Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J et al and the REACH2 Trial Group. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1800-1810.
 - Zeiser R, Burchert A, Lengerke C et al. Ruxolitinib in Corticosteroid-Refractory Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Multicenter Survey. *Leukemia*. 2015 Oct;29(10):2062-8.
 - Gomez V, Garcia-Gutierrez V, Lopez Corral L et al. Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: a multicenter survey study. *Bone Marrow Transplantation*. 2020; 55: 641-648.
 - Abu-Dalle I, Reljic T, Nishihori T. et al. Extracorporeal Photopheresis in Steroid-Refractory Acute or Chronic Graft-Versus-Host Disease: Results of a Systematic Review of Prospective Studies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Nov;20(11):1677-86.
 - Sakellari I, Gavriilaki E, Batsis I et al. Favorable impact of extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft versus host disease: Prospective single-center study. *J Clin Apher*. 2018 Dec;33(6):654-660.
 - Oarbeascoa G, Lozano M, Guerra L et al. Retrospective Multicenter Study of Extracorporeal Photopheresis in Steroid-Refractory Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease *Biol Blood and Marrow Transplant*. 2020: Vol. 26, Issue 4, p651-658.
 - Malik M, Litzow M, Hogan W et al. Extracorporeal Photopheresis for Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood Res*. 2014 Jun; 49(2):100-6.
 - Miklos D, Cutler C, Arora M et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood*. 2017; 130: 2243-2250.
 - Waller E, Miklos D, Cutler C et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy: 1-year update of a phase 1b/2 study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25: 2002-2007.
 - Jaglowski S, Blazar B. How Ibrutinib, a B-cell malignancy drug, became an FDA-approved second-line therapy for steroid-resistant chronic GVHD. *Blood Advances*. 2018; 2: 2012-2018.

PROFILAXIS INFECCIOSA EN ALO TCPH

En este capítulo nos centraremos principalmente en las profilaxis a largo plazo.

Profilaxis contra infecciones bacterianas

Los receptores de trasplante alogénico presentan un riesgo aumentado de infecciones por gérmenes capsulados, fundamentalmente por Neumococo. La profilaxis antibiótica se restringe a pacientes con EICH crónica activa durante el tratamiento y hasta los seis meses posteriores a éste. Las drogas de elección son las penicilinas orales (ej. amoxicilina 500 mg al día), En alérgicos a penicilina los macrólidos o las quinolonas son una alternativa.

Se recomienda además realizar determinaciones periódicas de niveles séricos de IgG a fin de administrar inmunoglobulina endovenosa a aquéllos con hipogammaglobulinemia severa (<400 mg/dl) e infecciones recurrentes.

Profilaxis contra infecciones virales

Virus Varicela Zoster

Los receptores de progenitores hematopoyéticos alogénicos seropositivos para el VVZ se encuentran en alto riesgo de reactivación.

La droga de elección para la prevención es el aciclovir (800 mg cada 12 horas), valaciclovir (500 mg cada 12 horas) es una alternativa. Debe administrarse durante el primer año postrasplante.

En caso de presentar EICH crónica activa la profilaxis deberá prolongarse hasta que pasen 6 meses de retiradas las drogas inmunosupresoras y el recuento de CD4 sea > 200 por mm³.

Citomegalovirus

La mejoría en el control del CMV ha representado el mayor impacto en la mejoría de la sobrevida en receptores de progenitores hematopoyéticos alogénicos en los últimos 25 años.

La terapia preventiva consiste en la detección de replicación viral asintomática (infección) a fin de poder tratarla satisfactoriamente y evitar que se torne sintomática (enfermedad). Para ello se recomienda utilizar la determinación de PCR ADN (preferentemente cuantitativa). Las distintas guías sugieren hacer las determinaciones una vez por semana hasta el día + 100.

Se denomina infección/enfermedad tardía a aquélla que ocurre luego del día + 100. Existen grupos de riesgo dentro de los cuales encontramos a pacientes con: trasplante alogénico no relacionado o trasplante con donante alternativo, EICH crónico activo en tratamiento, uso de corticoides en alta dosis, más de 2 reactivaciones o enfermedad por CMV en los primeros tres meses o un recuento de CD4 < 50 por mm³. En estos casos se debe continuar con la estrategia de terapia preventiva independientemente del tiempo transcurrido, aunque en estos casos la literatura no especifica la frecuencia de determinaciones. Existen centros que luego del día 100 realizan determinaciones quincenales hasta el sexto mes y luego mensuales hasta el año postrasplante. Lo más prudente parecería ser individualizar cada caso y actuar en consecuencia.

En caso de detectarse replicación viral (PCR positiva) se debe realizar tratamiento. La droga de elección es el ganciclovir (5 mg/kilo/dosis cada 12 horas) EV o valganciclovir (900 mg cada 12 hs) oral. En ambos casos vigilar la toxicidad hematológica.

Alternativa: foscarnet (90 mg/kilo/dosis EV cada 12 horas). Toxicidad renal.

La terapéutica debe extenderse al menos dos semanas, guiado por el monitoreo de carga viral, la cual se debe negativizar para poder suspender el tratamiento.

Virus respiratorios

Los receptores de trasplante alogénico de médula ósea presentan una mayor susceptibilidad a infecciones por virus respiratorios. De ellos el más frecuente es el virus sincicial respiratorio seguido de virus parainfluenza, virus influenza y metapneumavirus humano.

La medida de profilaxis para influenza consiste en la vacunación anual de por vida. Ante pacientes con síntomas respiratorios altos (para evitar progresión a neumonía) o bajos debería gatillarse un tratamiento empírico con oseltamivir 75 mg cada 12 horas por 5 días hasta que el diagnóstico sea confirmado o rechazado, en cuyo caso puede suspenderse el tratamiento.

Profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii*

El riesgo de infección por *Pneumocystis jirovecii* es de hasta el 16% en aquellos pacientes que no realizan profilaxis, con una mortalidad de alrededor del 80%.

La droga de elección es trimetoprim/sulfametoxazol (TMS) 160/800 mg tres veces a la semana.

Dapsona (100 mg al día) es una alternativa en caso de no poder administrar TMS. Debe evaluarse previamente los niveles de G6PD debido a la anemia hemolítica que puede acarrear.

La duración de la profilaxis es de al menos seis meses postrasplante alogénico. En los pacientes con EICH crónica activa bajo tratamiento inmunosupresor, la misma debería continuarse hasta suspender los inmunosupresores y que el recuento de CD4 sea superior a 200 por mm³.

Profilaxis antifúngica.**Profilaxis primaria**

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) entrañan una elevada morbimortalidad. La IFI más frecuente es la aspergilosis invasiva, seguida de la candidiasis invasiva, luego se ubican la fusariosis y la mucormicosis. A fin de definir la estrategia de profilaxis resulta oportuno establecer los riesgos de desarrollo de IFI. Entre los pacientes de alto riesgo (incidencia de IFI > 10%) se encuentran: 1) aquellos con leucemia activa al momento del trasplante, 2) cordón umbilical como fuente de progenitores hematopoyéticos, 3) EICHa grado III o IV y 4) en el caso de trasplante no relacionado o haploidéntico la presencia de alguno de los siguientes: EICHa grado II, infecciones recurrentes o enfermedad por CMV, neutropenia prolongada, sobrecarga de hierro, tratamiento con corticoides a una dosis mayor a 2 mg/kilo/día por más de una semana.

Establecido el riesgo, la profilaxis debe abarcar candida y hongos filamentosos, por lo cual en estos casos posaconazol, voriconazol e itraconazol son opciones válidas siendo el posaconazol el recomendado con mayor nivel de evidencia en algunas guías (basado en extrapolación de resultados en LMA y SMD).

La duración de las profilaxis es hasta el día + 75 siempre que no haya evidencia de EICHa.

En caso de EICH aguda o crónica en tratamiento inmunosupresor (prednisona > 0,5 mg/kilo/día por más de 2 semanas o inhibidores del TNF-alfa) la profilaxis debe redefinirse y orientarla fundamentalmente contra hongos filamentosos, por lo cual el posaconazol es la droga de elección.

En este grupo la duración óptima de la profilaxis debe individualizarse, pero se recomienda que sea de al menos 16 semanas o bien hasta que la dosis de prednisona sea menor a 10 mg/día.

Siempre deben monitorearse los niveles de tacrolimus debido a la interacción de los imidazoles con el metabolismo de los inmunosupresores

Profilaxis secundaria

La profilaxis antifúngica secundaria está orientada a prevenir la reactivación de la IFI previa.

En la profilaxis secundaria debería utilizarse la droga activa con la cual se realizó el tratamiento inicial. La duración será hasta el día + 100 a + 180 postrasplante dependiendo de los factores de riesgo (neutropenia de más de 20 días de evolución, enfermedad de base avanzada, tiempo entre el inicio de la terapia antifúngica y el trasplante menor a 6 semanas, enfermedad por CMV, médula ósea o cordón como fuente de progenitores hematopoyéticos) o incluso superior si hay evidencias de EICH activa con tratamiento inmunosupresor (prednisona o equivalente > 2 mg/kilo por al menos 10 días).

Bibliografía

- Carpenter PA, Kitko CL, Elad S et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21: 1167-87.
- Engelhard D, Akova M, Boeckh MJ et al. Bacterial infection prevention after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 2009;44: 467-470.
- Kulkarni S, Powles R, Treleaven J et al. Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. *Blood.* 2000 95(12): 3683-3686.
- Zaia J, Baden L, Boeckh MJ et al. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone*

- Marrow Transplant. 2009;44: 471-482.
- Maertens J, Cesano S, Maschmeyer G et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(9): 2397-2404.
 - Marr KA, Bow E, Chiller T et al. Fungal infection prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44: 483-487.
 - Martino R, Parody R, Fukuda T et al. Impact of the intensity of the pretransplantation conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective survey of the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 2006,108: 2928-2936.
 - Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007;356(4): 335-347.
 - Durani U, Tosh PK, Barreto JN et al. Retrospective comparison of posaconazole levels in patients taking the delayed-release tablet versus the oral suspension. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(8): 4914-4918.
 - Fleming S, Yannakou CK, Haeusler GM et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. *Intern Med J.* 2014;44: 1283-1297.
 - Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H et al. Infectious disease in allogeneic haematopoietic stem cells transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol.* 2016 Set;95(9):1435-1455.

Tabla 1. Profilaxis infecciosa pacientes sin EICH

Gérmenes	Paciente	Intervención	Tiempo
Bacterias capsuladas	Todo TCPH	Vacunación	Ver vacunas
VVZ	Seronegativo	No corresponde	No corresponde
	Seropositivo	Aciclovir 800 mg cada 12 horas	Un año postrasplante
VHS	Seronegativo	No corresponde	No corresponde
	Seropositivo	Aciclovir 800 mg cada 12 horas	30 días postrasplante
CMV	Seronegativo	No corresponde	No corresponde
	Seropositivo	Terapia preventiva	Hasta día + 100
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Todo TCPH	TMS 160/800 mg tres veces a la semana	6 meses postrasplante
Hongos	Bajo riesgo	Fluconazol 200 mg cada 12 horas	75 días postrasplante
	Alto riesgo	Posaconazol tabletas 300 mg al día Posaconazol suspensión oral 200 mg cada 8 horas. Voriconazol 200 mg cada 12 horas Itraconazol 200 mg cada 12 horas	100 días postrasplante

Tabla 2. Profilaxis infecciosa en pacientes con EICH

Gérmenes	Pacientes	Intervención	Tiempo
Bacterias capsuladas	Todos los pacientes	Penicilina oral (en alérgicos macrólidos o quinolonas).	6 meses después de suspendida la inmunosupresión
VVZ	Seronegativo	No corresponde	No corresponde
		Aciclovir 800 mg cada 12 horas	6 meses luego de terminada la inmunosupresión
CMV	Seropositivo	No corresponde	No corresponde
	Seronegativo	Terapia preventiva	Duración variable

<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Todos los pacientes	TMS 80/400 mg tres veces por semana	6 meses después de suspendida la inmunosupresión
Hongos	Todos los pacientes	Posaconal igual dosis tabla 1	Al menos 16 semanas o hasta que la dosis de prednisona sea menor a 1 mg/kilo/día

VACUNAS EN RECEPTORES DE ALO TCPH

Los títulos de anticuerpos contra enfermedades prevenibles mediante vacunación decaen progresivamente luego del trasplante alogénico. La intensidad de esa caída depende de factores como la patología de base, quimioterapias previas, régimen condicionante, profilaxis y eventual desarrollo de EICH entre otros factores.

Cuadro de vacunación en el post-trasplante (puede iniciarse a los 12 meses del TCPH)

Vacuna	6° Mes	7° Mes	8° Mes	12° Mes	14° Mes	16° Mes	18° Mes	24° Mes	
Influenza a	x								Revacunar anualmente
Neumococo conjugada 13 valente b	x	x	x						La vacuna neumococo 23 valente se aplica al año de la primera dosis de 13 valente. En caso de EICH la cuarta dosis debería realizarse con neumococo 13 valente.
Neumococo polisacárida 23 valente b							x		
Difteria - Tétanos - Pertusis (D-T-P)				Dtap	Dt	Dt			De ser posible administrar la formulación pediátrica que contiene mayor cantidad de componentes de difteria y pertusis (DTaP y DT)
Haemophilus influenzae	x	x	x						
Hepatitis B				x	x		x		Medir anticuerpos una a dos meses después de la tercera dosis, si éstos son no protectores repetir un nuevo esquema
Hepatitis A				x			x		
Meningococo	x								
Salk				x	x	x			
Rubeola - Paperas - Sarampión - Varicela								x	Siempre y cuando el paciente no presente EICH activa ni tratamiento inmunosupresor

a La vacuna contra influenza puede administrarse antes en caso de brotes.

b Realizar dosaje de título de anticuerpos luego de la tercer o cuarta dosis a fin evaluar la respuesta a la intervención.

Virus papiloma humano

El riesgo de desarrollo de cáncer de cuello uterino y de boca es mayor en pacientes que desarrollan EICH, por lo cual la vacunación contra HPV sería de utilidad.

Vacunas contraindicadas

La vacuna contra la poliomielitis oral se encuentra contraindicada para el paciente y convivientes. En caso de que un conviviente la hubiese recibido debe evitarse el contacto por 4 semanas.

En el caso del rotavirus se recomienda no administrarla a los convivientes y en caso de haber sido vacunados se debe evitar el contacto con la materia fecal por 2 semanas.

Pacientes con EICH

Tienen una menor respuesta en el título de anticuerpos. Entonces, en pacientes con EICH crónica en tratamiento con triple esquema de inmunosupresores o prednisona mayor a 0,5 mg/kilo/día se pospone la vacunación hasta lograr descender a un doble esquema de inmunosupresión o bien una dosis de prednisona (o equivalente) menor a 0,5 mg/kilo/día.

Vacunas recomendadas a convivientes y cuidadores

Hepatitis A, hepatitis B, parotiditis, rubeola, sarampión, varicela, influenza (anual) y doble adulto.

Bibliografía

- Dignani MC. Recomendaciones SADI Vacunación en Trasplante de Células Hematopoyéticas (actualizado febrero 2012).

COMPLICACIONES OCULARES

Varias entidades se presentan a tiempos variables en el post TCPH.

La aparición de cataratas es una complicación potencial post trasplante, principalmente asociada a las terapias de acondicionamiento y a la utilización de corticoterapia. Otras complicaciones como el desarrollo de uveítis, hemorragias o exudados retinianos y retinitis infecciosas son menos frecuentes. Sin dudas la EICH constituye la complicación ocular más frecuente y de mayor severidad del trasplante hematopoyético de células madres alogénico.

EICH ocular agudo

La afectación ocular en *EICH agudo es rara* pero representa un factor de mal pronóstico en relación a la mortalidad.

Los tejidos principalmente afectados son la córnea y la conjuntiva. Por lo general **los signos se correlacionan con la severidad del cuadro sistémico.**

La presencia de *conjuntivitis membranosas con o sin afectación corneal* ha sido reportada en un 12-17% de los casos. Transcurrido el proceso inflamatorio el cuadro generalmente presenta secuelas cicatrizales, con diferentes grados de afectación.

Tabla 1. Escala de severidad afectación conjuntiva EICH agudo

	Índice de severidad agudo
Grado 0	Normal
Grado 1	Hiperemia conjuntival.
Grado 2	Hiperemia con secreción serosanguinolenta.
Grado 3	Conjuntivitis pseudomembranosa.
Grado 4	Conjuntivitis pseudomembranosa con compromiso corneal.

EICH ocular crónico

Los síntomas más comunes referidos por los pacientes se encuentran relacionados con la sequedad ocular: irritación, picazón, ardor, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, dolor, fotofobia, visión borrosa. La **querato conjuntivitis sicca (QCS)** es el síndrome cardinal del EICHc. La mayoría de los casos de QCS no suele recuperarse la producción acuosa, por inflamación y fibrosis secundaria de las glándulas lagrimales tubuloalveolares.

El último consenso del NIH del 2014 estableció como signos distintivos de EICHc crónico: aparición de signos de ojo seco (arenilla, dolor, cuerpo extraño), conjuntivitis cicatrizal, QCS y áreas confluentes de queratitis punctata en córnea. Otros signos incluyen fotofobia, hiperpigmentación periorbitaria y blefaritis. Un nuevo cuadro de QCS documentado por especialista con un test de Schirmer menor o igual a 5 mm a los 5 minutos en ambos ojos son suficientes para el diagnóstico de EICH ocular crónico con el propósito

terapéutico y para el diseño de ensayos clínicos, pero es necesario otro signo distintivo o diagnóstico de otro órgano /sitio para establecer el diagnóstico de EICH crónico sistémico.

El consenso Internacional de EICH ocular propone 4 parámetros diagnósticos:

Tabla 2. Escala de severidad en EICH ocular crónico

Puntaje	Test Schirmer (mm)	Fluoresceína (puntos)	OSDI Índice de enfermedad superficie ocular (puntos)	Inyección conjuntival
0	Mayor 15	0	Menor 13	No
1	11-15	Menor 2	13-22	Leve
2	6-10	2-3	23-32	Moderado
3	Menor o igual 5	Mayor o igual 4	Mayor o igual 33	Severo

Puntaje total: suma de los puntajes individuales.

No EICHo: 0-4 EICHo leve a moderado: 5-8 EICHo severo: 9-11.

En el último consenso del NIH a nivel ocular las modificaciones incorporadas fueron las siguientes:

- 1) Las evaluaciones oftalmológicas deben ser realizadas por especialistas, ya que se incorporó como grado 0 a la querato conjuntivitis sicca asintomática.
- 2) El test de Schirmer fue retirado de la estadificación de severidad, por no ser un parámetro útil para seguimiento, debido a la pobre correlación con la sintomatología.

Periodicidad de evaluación oftalmológica

La evaluación ocular debe ser realizada por oftalmólogos. Se sugiere el siguiente esquema:

Control oftalmológico	Test incluidos	Objetivo
Día 30	Cuestionario OSDI Test específicos ojo seco	- Detección EICH
Día 90	Cuestionario OSDI Test específicos ojo seco	-Detección EICH
Día 120	Cuestionario OSDI Test específicos ojo seco	- Detección EICH
Mes 6	Cuestionario OSDI Agudeza visual con y sin corrección Examen con lámpara de hendidura Presión ocular, fondo de ojos Test específicos ojo seco	- Detección de complicaciones: EICH, cataratas, glaucoma

El esquema presentado es simplemente orientativo, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes mediante detección precoz de complicaciones. Es fundamental que ante la **aparición repentina de disminución visual o sintomatología ocular de cualquier índole, se realice la interconsulta con especialista**. Es de vital importancia poder descartar en cada caso cuadros infecciosos, efectos adversos medicamentosos y malignidad.

Tratamiento

El consenso del NIH (2006) plantea los 4 objetivos del tratamiento:

1. Lubricación.
2. Control de la evaporación.
3. Control del drenaje lagrimal.
4. Descenso de la inflamación ocular.

La combinación de las diferentes terapias dependerá del índice de severidad de cada cuadro. Además de los lubricantes usados en todos los casos, los esteroides tópicos son considerados el patrón oro, dejando la terapia sistémica para los casos con mala respuesta local o esteroideo resistencia.

Tabla 6. Opciones terapéuticas EICH ocular

Presentación clínica	Régimen terapéutico
Disminución producción acuosa (test Schirmer)	<ul style="list-style-type: none"> • Lágrimas sin conservantes • Oclusión de puntos lagrimales • Otros: acetilcisteína 5-10%, secretagogos orales(pilocarpina /cevimeline)
Inflamación ocular: (Blefaritis, edema palpebral, conjuntivitis, tinción corneal)	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporina tópica 0.1% 0.05% • Esteroides tópicos. • Tacrolimus tópico (FK506)
Daño epitelio corneal Queratitis, úlcera, perforación)	<ul style="list-style-type: none"> • Suero autólogo. • Tetraciclinas orales. • Lentes de contacto terapéuticos, membrana amniótica. • Tarsorrafia.
Evitar la evaporación lagrimal (disfunción glándulas Meibomio)	<ul style="list-style-type: none"> • Compresas tibias (2 veces/día) • Eritromicina / azitromicina ungüento borde palpebral. • Doxiciclina, minocilina azitromicina oral. • Omega 3 (2000 mg/día)
EICH refractario o exacerbación del cuadro ocular al momento del descenso de la medicación sistémica	<ul style="list-style-type: none"> • Esteroides sistémicos. • Inmunosupresores.
Cuidados de sostén	<ul style="list-style-type: none"> • Anteojos de cámara húmeda. • Profilaxis de infecciones. • Humidificadores ambientales

Bibliografía

- Jagasia M, Greinix H, Arora M et al. National Institutes of Health- D- Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21(3): 389-401.
- Dignan FL, Scarisbrick JJ, Cornish J et al. Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. British Journal of Haematology. 2012; 158:62-78.
- Dignan FL, Amrolia P, Clark A et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. British Journal of Haematology. 2012; 158: 46-61.
- Carpenter P, Kitko C, Elad S et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015; 21(7): 1167-1187.
- Ogawa Y, Kim S, Dana R et al. International Chronic Ocular Graft-vs-Host-Disease (GVHD) Consensus Group: Proposed Diagnostic Criteria for Chronic GVHD. Sci Rep. 2013: 3 3419.

COMPLICACIONES ORALES

Las complicaciones de la cavidad oral tardías son frecuentes, los factores de riesgo más importantes son el desarrollo de EICHc, dosis altas de irradiación en región de cabeza y cuello, anemia de Fanconi y edad del paciente. La evaluación de la salud oral pre trasplante sirve como línea de base para el monitoreo post trasplante.

Enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc)

En esta complicación sistémica, la boca es uno de los sitios más afectados (51-63%), y puede ser origen de comorbilidad importante (dolor crónico, alteración de funciones básicas como comer, hablar, mantenimiento de la salud dental), reduciendo la calidad de vida.

La afectación de la mucosa oral está caracterizada por inflamación liquenoide (reticulaciones hiperqueratóticas, placas, eritema y ulceraciones).

La *disfunción de glándulas salivales* se traduce en xerostomía con aumento marcado de la sensibilidad, además de cumplir un rol crítico en la masticación y deglución, en el gusto, en hablar, remineralización de los dientes, mantenimiento del pH oral y acción antiinfecciosa.

Aún en quienes no tienen EICHc, puede quedar xerostomía post quimioterapia por períodos prolongados, y ésta puede ser causada o agravada por drogas como: antidepresivos, antihistamínicos, diuréticos y relajantes musculares o analgésicos.

Las alteraciones escleróticas que afectan la boca son extensión de esclerosis cutánea, que puede afectar la apertura bucal, el examen y la higiene oral. La esclerosis mucosa es rara pero muy incapacitante, ya que altera funciones básicas como masticar, deglutir y hablar.

Infecciones

Las infecciones son frecuentes en el período post trasplante, los dos mecanismos más importantes que aumentan el riesgo de infección son: la integridad de barrera mucosa y la alteración inmunológica desencadenada por el uso de inmunosupresores para prevenir la EICH.

Las infecciones pueden ser por bacterias, hongos y virus.

Las infecciones bacterianas predominan en el período post trasplante inmediato durante la neutropenia y mucositis oral.

En el período alejado se manifiestan como infección periodontal, periapical y en dientes impactados.

Las infecciones fúngicas, típicamente causadas por sobrecrecimiento oportunista fundamentalmente de *Candida albicans* o especies resistentes a imidazoles en los que usan profilaxis habitual, se asocian con boca seca, disturbios del gusto e incomodidad mucosa, las formas clínicas descritas son candidiasis eritematosa, pseudomembranosa y queilitis angular.

Las infecciones virales de la boca o periorales son origen de dolor y ulceración, los virus principales son virus herpes, VHS y VEB y resultan de reactivación de virus latentes. La profilaxis antiviral es muy efectiva en disminuir la reactivación por VHS y VVZ.

La reactivación de VEB se asocia con enfermedad linfoproliferativa post trasplante, es la enfermedad maligna más frecuente en el primer año post TCH alogénico, el anillo de Waldeyer está frecuentemente comprometido, el compromiso oral es raro pero puede manifestarse como lesiones gingivales tipo cráter o masas ulceradas rojo oscuro o leucoplaquia vellosa.

Otros virus que pueden causar lesiones orales tardías son adenovirus y virus papiloma humano.

Crecimiento gingival inducido por drogas

La ciclosporina y en menor medida tacrolimus y sirolimus, favorecen la proliferación gingival de fibroblastos y acumulación de tejido conectivo, la incidencia es de 60% para ciclosporina, 30% para tacrolimus y 15% para sirolimus, Las medidas de higiene apropiadas disminuyen el crecimiento gingival, eventualmente se puede usar azitromicina 500 mg/día que bloquea el crecimiento celular inducido por ciclosporina

Tumores orales

Las enfermedades malignas secundarias que comprometen la cavidad oral o labios incluyen los desórdenes linfoproliferativos, linfomas y leucemias y tumores sólidos, que pueden desarrollarse años luego del trasplante. El más frecuente es el carcinoma de células escamosas, tienen un riesgo particular aquellos con EICH crónico o anemia de Fanconi, hay que prestar particular atención a lesiones que no sanan, leucoplaquia, dolor localizado y cambios de color o textura de la mucosa.

Recomendaciones

- Es importante conformar un equipo tratante que incluya médicos, odontólogos, enfermeros, nutricionista, kinesiólogos y psicólogos, en lugares alejados de los centros de trasplante, y es vital una correcta comunicación entre el médico y odontólogo.
- El control oral debe formar parte del examen de rutina en cada visita y enfatizar en medidas de higiene oral, cepillado dental con cepillo blando y uso de hilo dental.
- El control odontológico de rutina debería realizarse luego del primer año para monitoreo de caries, gingivitis y periodontitis.
- El tratamiento de EICHc puede requerir tratamiento sistémico, pero las lesiones orales pueden tratarse

con esteroides locales, buches con solución de dexametasona 0,1 mg/ml (0,01%) o clobetasol solución 0,5 mg/ml (0,05%) o budesonida 0,3 mg/ml), o aplicación local de clobetasol gel 0,05%, fluocinonide gel 0,05% o tacrolimus ungüento 0,1%, eventualmente inyecciones intralesionales con triamcinolona 40 mg/ml.

- Prevenir infecciones
- Si hay neutropenia o aumento en dosis de inmunosupresores agregar profilaxis antiherpética y antifúngica si no está instituida.
- Si hay infecciones por *Candida* a repetición o EICHc instituir profilaxis antimicótica; si hay dentadura postiza, descontaminarla con el mismo antimicótico para prevenir la reinfección.
- Minimizar los riesgos de aspiración en ocasión de procedimientos odontológicos que generen aerosol.
- Para procedimientos invasivos quirúrgicos y no quirúrgicos sugerimos seguir las recomendaciones de profilaxis antibiótica de la Sociedad Americana de Cardiología.
- Luego de la estabilización hematológica e inmunológica, se puede proceder a completar los procedimientos que quedaron pendientes de la evaluación pretrasplante (coronas, puentes, implantes), cualquier intervención quirúrgica debe ser planificado con el equipo médico tratante.
- Para los paciente con xerostomía, mantener buena hidratación, buches y tragos de agua frecuentes, estimulantes salivares como golosinas y goma de mascar sin azúcar, o sialagogos como pilocarpina 5 mg 2-4 veces por día o cevimeline 15-30 mg 3 veces/día.
- Estos pacientes tienen aumento de caries dentales, las medidas para prevenirlas o retrasarlas es mantener una correcta higiene oral, uso de pastas dentales ricas en flúor o aplicación de flúor dental, evitar dulces con azúcar y consultar con al odontólogo.

Bibliografía

- Elad S, Raber-Durlacher J, Brennan M. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/ International Society of Oral Oncology (MASCC/ ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer*. 2015; 23: 223-236.
- Majhail N, Rizzo JD, Lee S. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18:384-371.
- Rizzo JD, Wingard J R, Tichelli A. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT). *Bone Marrow Transplantation*. 2006; 37: 249-261.
- Demarosi F, Lodi G, Carrassi A. Oral malignancies following HSCT: Graft versus host diseases and other risk factors. *Oral Oncology*. 2005; 41:865-877.

COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES

La afectación del sistema gastrointestinal es una de las principales complicaciones observadas en los receptores de TCPH y también es una causa importante de morbilidad y mortalidad.

A continuación se presenta una guía para el manejo de las principales patologías gastrointestinales que pueden observarse a mediano y largo plazo en pacientes luego de un TCPH.

1. Cavidad oral

Remitirse al capítulo de compromiso de cavidad oral.

2. Complicaciones esofágicas

• Infecciones virales:

HSV: por endoscopia las lesiones afectan generalmente la mucosa del esófago distal y en su estadio inicial pueden observarse vesículas que luego evolucionan a úlceras. También pueden observarse exudados, placas o esofagitis erosiva difusa. La biopsia debe ser tomada del borde de la úlcera. El tratamiento es con aciclovir EV.

CMV: por endoscopia se observan úlceras de apariencia lineal y longitudinal, también pueden observarse exudados, placas o esofagitis erosiva difusa. Puede realizarse diagnóstico por técnica de *shell vial* o por inmunohistoquímica. El tratamiento es con ganciclovir EV.

• Infecciones fúngicas: en la infección por *Candida* se observan placas blanquecinas o pseudomembra-

nas. En los casos más típicos la toma de biopsias puede ser innecesaria. El tratamiento se realiza con antifúngicos. Es infrecuente en pacientes en profilaxis.

- **Farmacológicas:** el mofetil-micofenolato puede causar esofagitis ulcerativa y gastropatía reactiva. El tratamiento es con inhibidores de la bomba de protones (Ej. omeprazol) + sucralfato.
- **Enfermedad de injerto contra huésped (EICH):** ver capítulos de EICH agudo y crónico

3. Complicaciones pancreáticas

- **Pancreatitis aguda y crónica:** la frecuencia de la pancreatitis aguda sintomática en el TCPH varía desde 4,4 hasta 18% en dos series retrospectivas. Las causas principales son: fármacos (corticoides, ciclosporina, tacrolimus y sulfonamidas), infecciones virales (CMV, adenovirus y virus varicela zoster). Litiasis biliar
- **Afectación pancreática por EICH:** ver capítulo EICH.

4. Complicaciones intestinales (diarrea)

La evaluación de la diarrea depende de la duración y el volumen, la presencia de sangre, fiebre y otros síntomas constitucionales, y sobre todo del momento del trasplante.

Se recomienda la evaluación endoscópica temprana alta y baja para descartar CMV o EICH, con toma de biopsia de las lesiones y, si no se observan lesiones macroscópicas, se sugieren 6 a 8 biopsias del antro gástrico y recto.

Evaluación según la etiología:

- Infecciones

Bacterias: Clostridium difficile (CD): colitis pseudomembranosa, el cultivo y la detección de la toxina (10% de toxina negativa), son complementarios para el diagnóstico. El aspecto endoscópico típico en la infección por CD en la VCC (videocolonoscopia) es a menudo diagnóstico en paciente con toxina para CD negativa. Los pacientes inmunocomprometidos con CD están en alto riesgo de progresión temprana a megacolon tóxico fulminante, por lo cual la demora en el diagnóstico y tratamiento es potencialmente peligrosa. Ante la sospecha de infección por CD debe iniciarse empíricamente tratamiento con vancomicina vía oral (droga de elección) o metronidazol EV (droga alternativa).

Hongos: candida, histoplasma, etc. Raro en pacientes en profilaxis antifúngica.

Virus: astrovirus, rotavirus, adenovirus, norovirus, etc. Diagnóstico por PCR o ELISA. Lo importante es el diagnóstico diferencial con EICH intestinal debido a que algunas diarreas virales pueden mejorar reduciendo la inmunosupresión.

CMV: puede afectar a todo el tracto gastrointestinal, pero se encuentra más frecuentemente en estómago y colon, los síntomas más comunes incluyen diarrea, sangrado, fiebre y dolor abdominal. La endoscopia puede demostrar la presencia de múltiples úlceras. Puede hacerse un diagnóstico precoz utilizando la técnica de shell vial, la biopsia preferentemente debe tomarse del fondo de la úlcera. El compromiso gastrointestinal por CMV puede cursar con carga viral negativa en sangre. Tratamiento con ganciclovir 5 mg/kg c/12 hs EV. Herpes virus: poco frecuente. Puede comprometer el intestino y generar diarrea. Por endoscopia también se observan lesiones ulceradas y la biopsia en este caso debe tomarse del borde de la úlcera (que tiene un rendimiento superior en infección por HSV). Tratamiento con aciclovir 10 mg/kg cada 8 horas EV.

Parásitos: Cryptosporidium, Giardia, etc; son menos comunes. Deben tenerse en cuenta especialmente los pacientes oriundos de zonas endémicas de parásitos.

- **Fármacos que pueden generar diarrea:** micofenolato, tacrolimus, ciclosporina, antidopaminérgicos utilizados como tratamiento antiemético, suplementos que contienen magnesio o potasio, antibióticos, ácido ursodesoxicólico

- **EICH intestinal agudo:** ver capítulo de EICH agudo.

La diferenciación de la EICH intestinal de la enteritis infecciosa es fundamental para el tratamiento adecuado del paciente, a menudo se requiere tomar muestras de tejido a través de más de una biopsia para su confirmación (rectosigma y gástrica).

- **EICH intestinal crónico:** ver capítulo de EICH crónico.

Medidas generales en caso de diarrea:

Debe aumentarse el aporte de fluidos por vía parenteral para prevenir la depleción de volumen.

Los inmunosupresores deben administrarse por vía EV si el volumen de la diarrea excede los 1,5 litros por día en adultos o si la diarrea persiste por más de 3 días.

Debe monitorearse la creatinina diariamente, y dosar los niveles de ciclosporina o tacrolimus semanalmente. En los pacientes con EICH establecida en los cuales se han excluido otras causas de diarrea, el tratamiento con agentes anti-diarreicos, incluyendo la loperamida, la codeína o el octreotido puede ser útil además de la inmunosupresión sistémica.

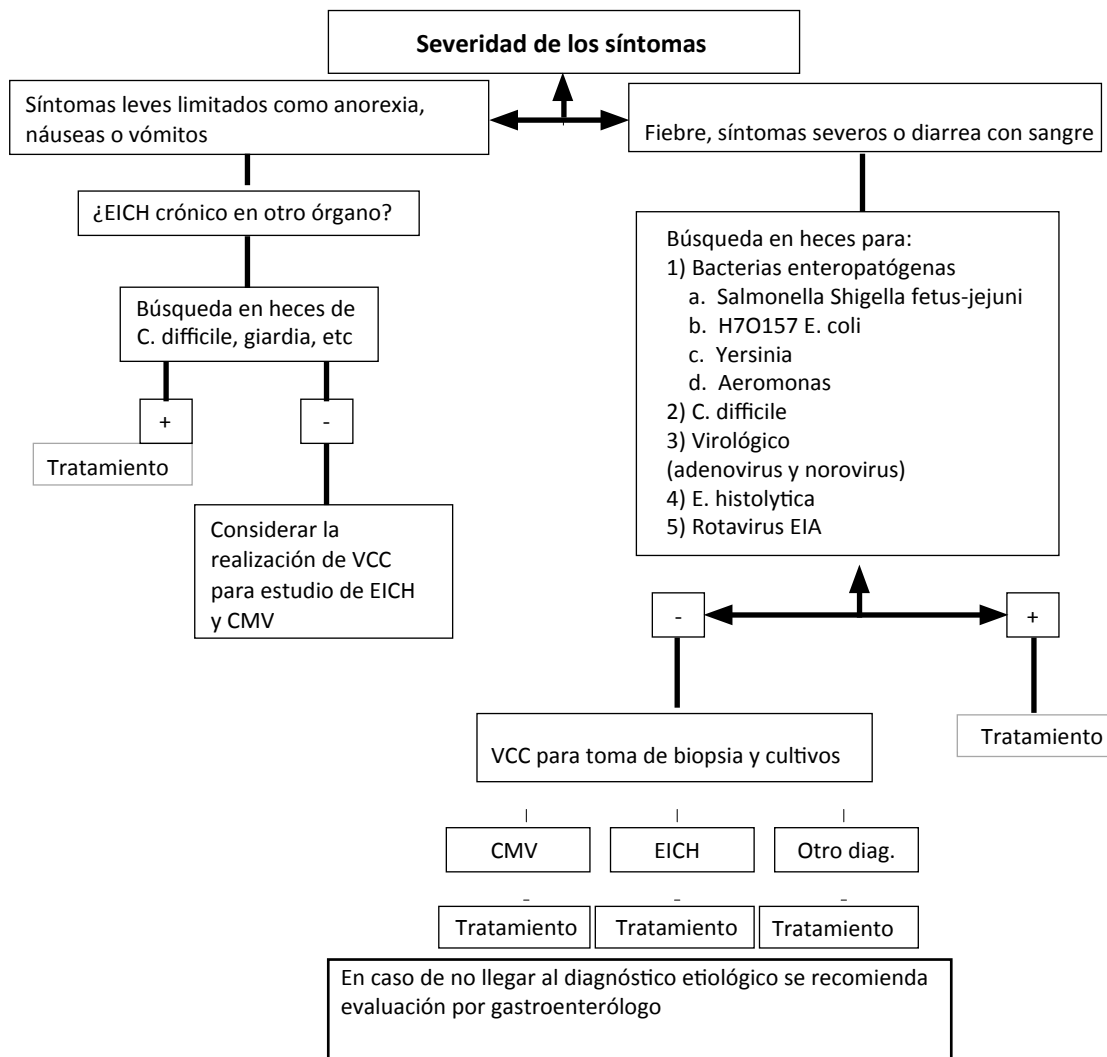
5. Otras complicaciones intestinales:

- Microangiopatía trombótica (MAT) intestinal:

Es una complicación rara, pero mortal que se produce en los pacientes que se someten a un trasplante de médula ósea alogénico. Los factores de riesgo son EICH aguda, uso de inhibidores de calcineurina; la irradiación corporal total, el régimen de acondicionamiento y la presencia de infección también pueden tener un papel en la patogénesis. Los síntomas clínicos y los hallazgos de imagen de MAT intestinal son similares a los de la EICH intestinal. Esta condición por lo general se diagnostica basándose en los hallazgos clínicos y de laboratorio, tales como la LDH en suero y el porcentaje de eritrocitos fragmentados (esquistocitos) en el frotis de sangre periférica. Sin embargo, ya que estos resultados son con frecuencia no específicos, una endoscopia con toma de biopsia de intestino puede ser esencial con el fin de hacer un diagnóstico definitivo.

- Enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (PTLD): ver capítulo de neoplasias secundarias

Algoritmo para la evolución de diarrea aguda en pacientes trasplantados



Bibliografía

- H Jervoise N Andreyev, Susan E Davidson, Catherine Gillespie, William H Allum, Edwin Swarbrick. Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. Gut. (2011).
- Long-term follow-up after hematopoietic stem cell transplant. General guidelines for referring physicians Fred Hutchinson cancer research center/ Seattle cancer care alliance. Version June 03, 2015.
- Neeraja Kambham, John P. Higgins, Uma Sundram, Megan L, Troxell W. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Graft Versus Host Disease and Pathology of Gastrointestinal Tract, Liver, and Lung. Adv Anat Pathol. 2014, September;21(5).
- Acute GvHD Diagnosis and Management. Chronic GvHD Diagnosis and Management. Organ Specific Management and Supportive Care in Chronic Graft versus Host Disease. The British Society for Haematology Guidelines. 2012.

Complicaciones hepáticas

Las complicaciones hepáticas son un componente importante de la morbimortalidad global asociada al TCPH. Las complicaciones tempranas post trasplante incluyen el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), EICH aguda, injuria hepática inducida por drogas, complicaciones infecciosas y colestasis asociada a sepsis, entre otras. Si bien el capítulo está dedicado las complicaciones a mediano y largo plazo, incluimos un breve apartado sobre el SOS.

A mediano y largo plazo las complicaciones hepáticas más comunes están relacionadas con toxicidad por fármacos, EICH crónica, hepatitis crónica por virus B o C y sobrecarga de hierro; pero incluyen también complicaciones biliares, cirrosis, neoplasias, hiperplasia nodular regenerativa e hiperplasia nodular focal. La etiología del compromiso hepático es multifactorial. El patrón de alteración del hepatograma, su tiempo de evolución, el antecedente de hepatitis pre-trasplante, el diagnóstico de EICH en otros sitios, el número de transfusiones pre y post trasplante, los antecedentes y la medicación habitual, son información muy relevante para arribar al diagnóstico.

El monitoreo de las alteraciones hepáticas debe realizarse con hepatograma y eventual ecografía abdominal.

Síndrome de obstrucción sinusoidal

El síndrome de obstrucción sinusoidal, también conocido como enfermedad venoclusiva (VOD/SOS), es una complicación potencialmente mortal que puede desarrollarse después del TCPH. Si bien la VOD/ SOS puede resolverse en unas pocas semanas en la mayoría de los pacientes con enfermedad leve a moderada, las formas más graves provocan disfunción multiorgánica y se asocian con una alta tasa de mortalidad (>80%).

El régimen de acondicionamiento y la lesión inmuno-mediada después de un TCPH alogénico generan metabolitos tóxicos que dañan las células endoteliales sinusoidales. Esta lesión inicia una cascada inflamatoria local que termina obstruyendo los sinusoides hepáticos. Por ello se reduce el flujo de salida hepático, produciendo hipertensión postsinusoidal con isquemia tisular y daño hepatocelular. Todo esto da como resultado los síntomas clínicos característicos de VOD/SOS: retención hidrosalina y ascitis expresada por aumento de peso, hepatomegalia dolorosa e ictericia. En los casos más graves, los pacientes pueden desarrollar disfunción multiorgánica (DMO) con afectación pulmonar y renal o desarrollo de encefalopatía hepática. Para establecer el diagnóstico clínico y los criterios de gravedad utilizaremos los descriptos por el Grupo Europeo de Trasplantes de Médula Ósea (EBMT).

Tabla 1. Criterios diagnósticos en pacientes Adultos EBMT*

SOS/VOD clásica (antes del día +21)	SOS/VOD tardía (después del día +21)
Bilirrubina > 2 mg% y 2 de los siguientes hallazgos: <ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalia dolorosa • Aumento peso > 5% ingreso • Ascitis 	1-SOS clásica más allá del día +21 o 2-SOS confirmada histológicamente o 3- > de 2 criterios clásicos y evidencia ecográfica o hemodinámica de SOS. Tabla 2

*Siempre los hallazgos NO deben poder atribuirse a otra causa (hepatitis viral, insuficiencia cardiaca, etc.)

Tabla 2. Evidencia ecográfica de VOD/SOS

Ecografía	Ecodoppler abdominal
Hepatomegalia Esplenomegalia Ascitis Vesícula paredes >6 mm espesor Diámetro vena porta > 12 mm Diámetro vena hepática < 3 mm Visualiza vena paraumbilical	Disminución densidad vena porta Flujo hepatofugo de la vena porta Índice de resistencia de la arteria hepática >0,75 Flujo monofásico de vena hepática Flujo en vena paraumbilical

Criterios EBMT para la clasificación de gravedad de una sospecha de VOD/ SOS en adultos (estos parámetros deben evaluarse diariamente). Tabla 2

	LEVE	MODERADA	SEVERA	MUY SEVERA
Tiempo desde inicio síntomas	>7 días	5-7 días	<4 días	Cualquier momento
Bilirrubina mg%	<2 <3	>3 < 5	>5 <8	>8
Cinética de aumento de BT			Duplicó en 48 hs	
TGO, TGP (x VN)	<2 x VN	>2 <5 x VN	>5 <8 x VN	>8 x VN
Aumento peso	<5% basal	5-10% basal	5-10% basal	>10% basal
Creatinina x va-lor basal	<1.2	1.2-1.5	1.5-2	>2 veces basal u otro criterio de DMO*

**DMO= disfunción multiorgánica*

Se puede utilizar una aplicación publicada por el EBMT en <https://www.ebmt.org/education/apps> para calcular los criterios de gravedad.

Factores de riesgo

Factores relacionados al trasplante:

- Donantes no relacionados
- Donante con discordancia en HLA (incluidos haploidénticos)
- Trasplante SIN depleción de células T
- Regímenes de acondicionamiento mieloablativos
- Regímenes basados en busulfán oral o de altas dosis
- Regímenes basados en irradiación corporal total de altas dosis
- Segundos TCPH

Factores relacionados al paciente:

- Edad avanzada (>60 años)
- Índice Karnofsky menos de 90%
- Síndrome metabólico
- Mujeres recibiendo ACO con noretisterona
- Enfermedad hematológica avanzada (2 RC o enfermedad recaída/refractaria)
- Talasemia
- Factores genéticos (GSTM1 polimorfismo, alelo C282Y, haplotipo MTHFR 677CC/1298CC)

Factores relacionados al hígado

- Transaminasas > 2.5 veces VN
- Bilirrubina > 1.5 veces VN
- Cirrosis
- Hepatitis viral activa

- Irradiación abdominal o hepática previa
- Uso de gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) o inotuzumab ozogamicina (Anti CD 22)
- Drogas hepatotóxicas
- Sobrecarga de hierro

Entre los diagnósticos diferenciales de VOD/SOS deben considerarse enfermedades hepáticas virales (VHA, VHB, VHE, CMV) infecciones hepáticas micóticas, falla cardíaca derecha o pericarditis constrictiva, hepatotoxicidad por azoles u otras drogas o infiltración tumoral hepática tumoral, deberá solicitarse dentro de la evaluación clínica de la sospecha de VOD/ SOS: ecografía abdominal con doppler, ecocardiograma, serologías virales de hepatitis y carga viral de CMV.

Si persiste alguna duda diagnóstica, puede considerarse la medición del gradiente de presión venosa hepática a través de un catéter transyugular. Un gradiente >10 mmHg alcanza una especificidad de >90% para el diagnóstico de VOD/SOS. Este procedimiento puede permitir con la misma maniobra la toma de biopsia hepática transyugular. Si se desea obtener tejido, éste es el método de elección en lugar de la punción biopsia hepática percutánea ya que está contraindicada en pacientes con plaquetopenia severa. Ambos procedimientos (medición de gradiente de presiones y biopsia transyugular) son de excepción en casos especiales de duda diagnóstica y no deben ser utilizados de rutina por el riesgo de sangrado.

Manejo terapéutico:

Una vez establecido el diagnóstico, los criterios de gravedad (ver tabla 2) deben ser monitoreados diariamente. Esta clasificación guiará las medidas terapéuticas que se deben tomar con los pacientes.

Pacientes con VOD/SOS **leve a moderada**, solo reciben manejo de soporte general:

- 1- Manejo estricto del balance hidrosalino con restricción hídrica al 50% de los requerimientos basales y uso cuidadoso de diuréticos (furosemida). El balance negativo en exceso (pérdida > 1 kg/d en adultos) puede predisponer a la falla renal.
- 2- Si hay ascitis masiva debe evacuarse para mejorar la mecánica ventilatoria con reposición de albúmina (infundir 6-8 g de albúmina cada 5 litros de ascitis evacuada)
- 3- En los pacientes que no lo venían recibiendo se agregará Ac. ursodesoxicólico 300 mg cada 12 hs.
4. Suspender potenciales drogas hepatotóxicas (sobre todo los azoles)

Pacientes con VOD/ SOS **severa o muy severa** deben iniciar todas las medidas descriptas para el manejo de formas leves MÁS tratamiento específico que intente modificar el curso de la enfermedad (>80% mortalidad sin intervención terapéutica específica):

- 1- La única droga aprobada por FDA y EMA con nivel de evidencia IB (resultados de ensayos clínicos controlados) como tratamiento de VOD/ SOS es el **defibrotide**. Este es un oligonucleótido con actividad antitrombótica, antiisquémica y antiinflamatoria a nivel de la microvasculatura. Se debe utilizar con una dosis de 6,25 mg/kg cada 6 hs durante 21 días o hasta la resolución de los síntomas de VOD/ SOS. Los estudios publicados muestran una mejoría de la sobrevida cercana al 50% al día +100 frente a resultados históricos en pacientes con VOD/SOS severa.

No se corrige la dosis si hay alteración de la función hepática o renal.

Este fármaco está **contraindicado** en los pacientes con hemorragias activas, que son su principal efecto adverso. Para disminuir el riesgo de sangrado en los pacientes que reciben defibrotide se recomienda mantener un nivel de plaquetas mayor a 20000/mm³, un RIN < 1.5 y un nivel de fibrinógeno > 150 mg% y suspender cualquier otro agente que pueda aumentar el riesgo de hemorragia.

Si los pacientes con VOD/SOS tratados con defibrotide necesitan ser sometidos a un procedimiento invasivo, además de las transfusiones de plaquetas, debe suspenderse el fármaco al menos 2 hs. antes y 2 hs. después del procedimiento. En el caso de presentarse una hemorragia durante el tratamiento, debe suspenderse inmediatamente y su reanudación debe discutirse caso por caso y de acuerdo con la relación riesgo/beneficio.

2. En casos donde esté contraindicado el uso de defibrotide o no se puede usar dicha droga por otras causas, las alternativas para el tratamiento de VOD/ SOS están sostenidas sólo por opinión de expertos o estudios no controlados, con pocos casos sin grupo control. Entre estos tratamientos elegimos como alternativa la

metilprednisolona 500 mg/m² cada 12 h por tres días. Respondieron al tratamiento el 67% de los pacientes tratados con esta modalidad en trabajos de un centro con menos de 20 pacientes sin grupo control. Está considerada evidencia IIC (recomendación de uso individualizada NO basada en trabajos randomizados).

Prevención de VOD/SOS

Medidas no farmacológicas:

Las medidas no farmacológicas se basan en la reducción de los factores de riesgo SOS/VOD.

Considerar:

- Posibilidad de retrasar el TCPH cuando sea posible según el estado de la enfermedad, hasta la resolución o el tratamiento de determinadas características (como la sobrecarga de hierro y la hepatitis aguda).
- Suspender fármacos hepatotóxicos siempre que sea posible.
- Optimización del régimen de acondicionamiento. Evaluar los regímenes de toxicidad reducida basados en fludarabina y busulfán intravenoso, evitando así la ciclofosfamida en dosis altas o la irradiación corporal total.
- Evitar la combinación de sirolimus con un inhibidor de la calcineurina como profilaxis de EICHa.

Medidas farmacológicas:

- El **ácido ursodesoxicólico (UDCA)** para la prevención de VOD/ SOS se evaluó en un meta-análisis. Los resultados combinados de los tres ensayos clínicos prospectivos que utilizaron UDCA solo como profilaxis frente a ningún tratamiento demostraron una proporción reducida de VOD/ SOS y redujo significativamente la proporción de pacientes que desarrollaron niveles elevados de bilirrubina sérica, EICH aguda grave, EICH hepática e EICH intestinal, con menor mortalidad global en el grupo tratado. Por esto se recomienda el uso de ácido ursodesoxicólico 300 mg cada 12 hs desde el inicio del acondicionamiento en los pacientes que presenten dos o más factores de riesgo.
- Existe evidencia en contra del uso de **heparinas** (un meta-análisis informó que el uso de heparina no fraccionada o profilaxis con heparina de bajo peso molecular no se asoció con una disminución significativa en el riesgo de VOD/SOS y en los grupos tratados las hemorragias fueron un evento adverso (7/12 estudios del metanálisis, total 2782 pacientes).
- **Defibrotide** como profilaxis de VOD/SOS en pacientes adultos: no hay evidencia que su uso muestre beneficios en estudios randomizados, multicéntricos, prospectivos y controlados, por lo tanto, no podemos recomendarlo en este grupo de pacientes.

Bibliografía

- Bonifazi F, Barbato F, Ravaioli F et al. Diagnosis and Treatment of VOD/SOS After Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol.* 2020; 11: 489. doi:10.3389/fimmu.2020.00489.
- Mohty M, Malard F, Abecassis M et al Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-occlusive disease: Current situation and perspectives- A position statement from de European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2015; 50: 781-789. doi:10.1038/bmt.2015.52.
- Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N et al. BSCH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2013; 163: 444-457. doi:10.1111/bjh.12558.
- Carreras E. How I Manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2014; 168: 481-491 doi.org/10.1111/bjh.13215.
- Mohty M, Malard F, Carreras E. Prophylactic, preemptive, and curative treatment for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a position statement from an international expert group *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55, 485-495. doi.org/10.1038/s41409-019-0705-z.
- Chan SS, Colecchia A., Duarte R et al. Imaging in Hepatic Veno-Occlusive Disease/ Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Article In Press doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.06.016.

Injuria hepática inducida por drogas (IHID)

Es una de las causas más frecuentes de alteración del hepatograma. En el post trasplante inmediato considerar los fármacos usados en el régimen de acondicionamiento (ciclofosfamida, radioterapia), profilaxis de EICH (ciclosporina, tacrolimus, metotrexato), profilaxis infecciosa o tratamiento (imidazoles, ATB como trimetoprima-sulfametoxazol, etc.).

Clínicamente se presenta como una injuria hepatocelular (citotóxica) o colestásica o mixta y se la considera aguda o crónica dependiendo si el tiempo de alteración del hepatograma es menor o mayor a tres meses.

Los hallazgos histológicos no hacen diagnóstico específico de la causa de la hepatotoxicidad pero ayudan a orientarla y a descartar otras etiologías.

La IHID puede estar asociada a drogas no relacionadas específicamente con el proceso de trasplante, como son los antihipertensivos, hipoglucemiantes, estatinas, antidepresivos, AINEs y antibióticos.

El tratamiento de la IHID es la suspensión del fármaco que la origina y se debe continuar el monitoreo con hepatograma hasta su normalización. En el caso de sospechar hepatotoxicidad por el tratamiento inmunosupresor utilizado en la profilaxis o tratamiento de la EICH, la suspensión y/o cambio de dicha medicación siempre debe ser consensuada o realizada por profesionales con experiencia en el manejo de la misma.

EICH hepática crónica

El compromiso hepático en la EICH crónica se presenta con colestasis, generando elevación de la fosfatasa alcalina (FAL), gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y la bilirrubina conjugada.

No hay signos que sean diagnósticos o distintivos de la EICH hepática crónica.

El diagnóstico es clínico y la biopsia hepática está indicada ante la necesidad de excluir otras causas de injuria hepática, en ausencia de evidencia clínica de otras manifestaciones de EICH crónica extra-hepáticas o en casos de falta de respuesta al aumento del tratamiento inmunosupresor. Los hallazgos anatomopatológicos incluyen en forma variable hepatitis lobular, inflamación portal, colestasis con marcada ductopenia y fibrosis.

Hepatitis crónica por virus B (HBV) y C (HCV)

Luego del TCPH, quienes padecen infección crónica por HBV o HCV, tienen riesgo de reactivación y progresión a cirrosis.

Los pacientes con infección crónica por HBV (HBsAg positivo) y aquellos que padecieron infección aguda y se curaron (HBsAg negativo/Anti-HBc positivo), tienen riesgo de reactivación luego del trasplante. El monitoreo se realiza con hepatograma y carga viral (PCR). Deben recibir lamivudine para prevenir la reactivación.

Los pacientes con infección crónica por HCV deben ser monitoreados con hepatograma cada 2 a 8 semanas mientras están con tratamiento inmunosupresor y luego cada 3 a 6 meses.

La incidencia acumulativa de progresión a cirrosis del HCV en los trasplantados es del 11% a los 15 y del 24% a los 20 años, siendo el tiempo medio de desarrollo más rápido en los trasplantados que en los no trasplantados (18 versus 40 años).

Todos los pacientes con infección crónica por HCV que se van a trasplantar deben, en lo posible, completar el tratamiento con drogas antivirales de acción directa antes del trasplante.

Cirrosis post-TCPH

Los principales factores de riesgo para su desarrollo incluyen: infección crónica por el HBV y HCV, EICH crónica y sobrecarga de hierro. La incidencia acumulada después de 10 años es de 0,6% y después de 20 años de 3,8%. El tiempo medio desde el TCPH al diagnóstico de la cirrosis es de 10,1 años (rango, 1,2 a 24,9 años). El 80% de los casos se debe al HCV.

La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) es una causa cada vez mayor de cirrosis y contribuye al 5% de la etiología de cirrosis en los TCPH. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de NASH son: diabetes tipo 2, dislipidemia, obesidad, uso de corticoides a largo plazo y nutrición parenteral total.

Neoplasias hepáticas. Ver capítulo de neoplasias secundarias.

Sobrecarga de hierro

Aproximadamente un tercio de los sobrevivientes a largo plazo de un TCPH presentan sobrecarga de hierro. Su etiología es multifactorial e incluye las transfusiones recibidas.

En ausencia de inflamación aguda, una sobrecarga de hierro clínicamente significativa ocurre habitualmente con valores de ferritina >1000 ng/ml.

Debe cuantificarse la severidad de la sobrecarga a través de la medición del contenido de hierro hepático con protocolos especiales de RNM o biopsia.

La sobrecarga de hierro debe manejarse con medicación quelante a criterio del hematólogo.

Bibliografía

- Chao N. How I treat sinusoidal obstruction syndrome. *Blood*. 2014 Jun 26; 123(26):4023-6.
- Dignan FL, Scarisbrick JJ, Cornish J et al. Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology; British Society for Blood and Marrow Transplantation. Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2012 Jul; 158(1):62-78.
- Greinix HT, Loddenkemper C, Pavletic SZ et al. Diagnosis and staging of chronic graft-versus-host disease in the clinical practice. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011; 17: 167-175.
- Jensen PD, Jensen FT, Christensen T et al. Relationship between hepatocellular injury and transfusional iron overload prior to and during iron chelation with desferrioxamine: a study in adult patients with acquired anemias. *Blood*. 2003; 101: 91-96.
- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18:348.
- McDonald GB. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. *Hepatology*. 2010; 51:1450-1460.
- Mohty M, Malard F, Abecassis M et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Jul; 51(7):906-12.
- Norvell JP. Liver disease after hematopoietic cell transplantation in adults. *Transplantation Review*. 29 (2015) 8-15.
- Peffault de Latour R, Levy V, Asselah T et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after bone marrow transplantation. *Blood*. 2004; 103:1618-1624.
- Strasser SI, Sullivan KM, Myerson D et al. Cirrhosis of the liver in long-term marrow transplant survivors. *Blood*. 1999; 93:3259-66.
- Tuncer HH, Rana N, Milani C et al. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *World J Gastroenterology*. 2012; 18:1851-60.
- Tomas JF, Pinilla I, Garcia-Buey ML et al. Long-term liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation: clinical features and course in 61 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 26:649-55.
- Torres HA, Chong PP, De Lima M et al. Hepatitis C Virus Infection among Hematopoietic Cell Transplant Donors and Recipients: American Society for Blood and Marrow Transplantation Task Force Recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21: 1870-1882.

COMPLICACIONES PULMONARES TARDÍAS

Las complicaciones tardías pulmonares son frecuentes.

Etiología

- infecciosas: bacterianas, micobacterianas, virales y micóticas.
- no infecciosas: bronquiolitis obliterante, neumonía criptogénica o bronquiolitis obliterante con neumonía en organización y síndrome de neumonía idiopática.

Las complicaciones no infecciosas tienen como factores predisponentes las infecciones previas, RA MA o TBI y la presencia de EICH. Se presentan más frecuentemente entre los 3 meses y dos años post TCPH. Las consecuencias funcionales persisten a lo largo de los años y esto se refleja en la mortalidad: la SG de los pacientes con complicaciones pulmonares es significativamente menor que la de aquéllos que no las presentan.

Síndrome de neumonía idiopática (SIN) o neumonitis intersticial

Puede presentarse en cualquier momento de la evolución del post TCPH. Los factores predisponentes incluyen TBI, infecciones pulmonares previas y el desarrollo de EICH que generan daño intersticial alveolar como reparación tisular. Algunas drogas (BCNU, busulfán, metotrexate) pueden causar daño pulmonar directo o aumentar el daño provocado por la TBI.

El diagnóstico se establece con la presencia de los siguientes hallazgos según la Conferencia de Consenso de SNI:

- Injuria alveolar difusa con hallazgos típicos en TC de tórax (opacidades multilobares difusas) + signos de anomalías en el intercambio gaseoso (requerimiento de O₂ suplementario o mediciones

alteradas de la oxigenación como la disminución de la relación PaO₂/FiO₂ u otros parámetros de oxigenación).

- Ausencia de infección determinada por un BAL negativo con test adecuados para descartar infección (cultivo y directo de bacterias, micobacterias, hongos, galactomanano para aspergillus, PCR o IFD para influenza, parainfluenza, VSR, adenovirus y metaneumovirus, shell vial para citomegalovirus, inmunofluorescencia y tinciones especiales para pneumocistis jiroveci y PCR para herpes simple, herpes 6 y varicela zoster).

Es discutible la indicación de biopsia pulmonar (a cielo abierto o por videotoracoscopia) para descartar etiologías infecciosas y confirmar el diagnóstico.

Una vez descartadas las posibles causas infecciosas el tratamiento debe realizarse con esteroides (metilprednisolona a 2 mg/kg) aunque el pronóstico es pobre (mortalidad >70%). Algunos autores sugieren agregar infliximab o etanercept al tratamiento con esteroides basados en datos de estudios no randomizados (series de casos).

Bronquiolitis obliterante (BO)

Incidencia: en el 10% de los TCPH alogénicos, en más del 90% de los casos como manifestación pulmonar de EICH crónico.

Se caracteriza por la presencia de un nuevo defecto obstructivo en las espirometrías y clínica de tos y/o sibilancias con disnea progresiva.

Los criterios diagnósticos del NIH de 2014 incluyen:

1. VEF1/capacidad vital < 70% del predictivo
2. VEF1 <75% sin respuesta a broncodilatadores
3. Ausencia de infección documentada por TC y clínica o descartada por métodos microbiológicos
4. Evidencia de atrapamiento aéreo, bronquiectasias o engrosamiento de la pequeña vía aérea por TC o evidencia de atrapamiento aéreo por pruebas funcionales respiratorias como aumento del volumen residual >120% del valor predictivo o volumen residual/capacidad vital elevada.

Si se acompaña de un hallazgo clínico distintivo de EICH en otro órgano se puede clasificar como EICH crónico.

Su manejo terapéutico y seguimiento clínico esta descrito en el capítulo de EICH crónico.

Neumonía criptogénica organizada (BOOP)

Involucra bronquiolos, ductos alveolares y alvéolos como resultado de una variedad de injurias infecciosas o inflamatorias como el EICH.

Se presenta dentro del primer año de TCPH.

Presentación clínica inespecífica: tos no productiva, fiebre, disnea e infiltrados parcheados con consolidación alveolar. Deben descartarse etiologías infecciosas con BAL.

Tratamiento: metilprednisolona a 1 mg/kg con buena respuesta (80%).

Recomendación: realizar espirometrías cada 3-6 meses durante el primer año post TCPH en pacientes asintomáticos. Esta estrategia permite establecer medidas diagnósticas y terapéuticas tempranas que podrían modificar el curso de las enfermedades pulmonares.

Los patrones espirométricos hallados nos orientan hacia las causas probables:

- Patrón obstructivo sin respuesta a los broncodilatadores inhalados en ausencia de infección y con EICH en otro órgano implica estadios iniciales de BO.
- Patrón restrictivo puede deberse tanto a causas parenquimatosas pulmonares (SIN o BOOP), causas extrapulmonares (miopatía esteroidea) o restricción de la pared torácica por EICH con esclerosis del tejido celular subcutáneo.

Si las pruebas iniciales están alteradas o el paciente presenta síntomas respiratorios, el algoritmo diagnóstico debe incluir TC de tórax de alta resolución y BAL.

Considerar la biopsia pulmonar evaluando el riesgo/beneficio en cada caso en particular.

Bibliografía

- Bacigalupo A, Chien J, Barisione G et al. Late Pulmonary Complications After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell transplantation: Diagnosis, Monitoring Prevention and Treatment. *Semin Hematol.* 2012; 49: 15-24.
- Solh M, Arat M, Cao Q et al. Late-Onset Noninfectious Pulmonary Complications in Adult Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Transplantation.* 2011; 91: 798-803.
- Savani B, Griffith M, Jagasia S, Lee S. How I treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2011; 117: 3002-3009.
- Majhail N, Rizzo JD, Lee S et al. Recommended Screening and Preventive Practices for Long-Term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18: 348-371.
- Jagasia M, Greinix H, Arora M et al. National Institutes of Health- D- Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21 (3): 389-401.
- Kotloff R, Ahya V, Crawford S. Pulmonary Complications in Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 22-48.

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES TARDÍAS

Diferentes estudios han demostrado que los receptores de TCPH tienen un riesgo de padecer enfermedad cardiovascular de 0,6 a 5 veces mayor, que incluye enfermedad coronaria, patología cerebrovascular y falla cardíaca y un riesgo de 2,3 a 4 veces de presentar mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular. Este incremento de riesgo de enfermedad vascular en general y cardíaca en particular sería consecuencia de:

- efecto directo de los tratamientos pre-TCPH como antraciclinas o radioterapia del tórax,
- efecto del condicionamiento utilizado en el TCPH como irradiación corporal total (ICT) o altas dosis de ciclofosfamida,
- la medicación inmunosupresora (inhibidores de calcineurina, esteroides o sirolimus) utilizada en la prevención de la EICH e incluso el daño endotelial desencadenado por esta EICH que acelera la aparición de aterosclerosis vascular.

Existen dos grandes grupos de consecuencias cardiovasculares a largo plazo post-TCPH:

Uno es el grupo de “enfermedades arteriales” (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica) y sus factores de riesgo predisponentes y el segundo es el grupo que denominaremos de “disfunción cardíaca”.

Enfermedad arterial

Gran parte de esta mayor incidencia es consecuencia de unas 7 a 15 veces mayor probabilidad de presentar factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial (HTA), diabetes y dislipidemia. Estos factores de riesgo también pueden presentarse en forma conjunta conformando el síndrome metabólico, que es definido con la presencia de tres de los siguientes factores: 1) obesidad abdominal (circunferencia >102 cm en hombres u 88 cm en mujeres), 2) triglicéridos >150 mg%, 3) HDL colesterol < 40 mg% en hombres y <50 mg% en mujeres, 4) glucemia en ayunas >105 mg% y 5) TA > 130/85 mmHg. Este grupo de factores de riesgo de enfermedad arterial asociados entre sí tiene una incidencia reportada en la población que ha recibido un TCPH de 34-49%.

La aparición de estos factores de riesgo y sus consecuencias cardiovasculares son más frecuentes en los pacientes con TCPH alogénicos.

La estrategia de cuidados en los pacientes sintomáticos con enfermedad vascular establecida post-TCPH no difiere de lo descripto para aquellos pacientes no trasplantados.

El manejo debería enfocarse en las medidas de prevención y control de los factores de riesgo, tan prevalentes en la población post-TCPH. No existen trabajos que avalen la utilidad de estudios por imágenes (ej.: medición de calcio en arterias coronarias por TAC, angio-TAC) en pacientes asintomáticos post-TCPH en la búsqueda de enfermedad coronaria o vascular en otro territorio.

Con una intervención agresiva para modificar los factores de riesgo (obesidad, tabaquismo, HTA, dislipemia, DBT) podría disminuir la aparición de enfermedad cardiovascular en pacientes con TCPH y modificar su morbimortalidad a largo plazo.

Enfoque de los factores de riesgo cardiovascular post-TCPH

Factor de riesgo	Causas más comunes	Causas relacionadas al TCPH	Monitoreo	Manejo
Dislipidemia (triglicéridos > 200 mg% o colesterol > 200 mg%)	Obesidad Dieta aterogénica Historia familiar Consumo de alcohol DBT no controlada	Disfunción gonadal. Déficit de hormona de crecimiento EICH hepático Inmunosupresores (sirolimus, ciclosporina)	Perfil lipídico cada 6 meses: LDL, HDL, triglicéridos. Niveles hormonales anuales	Control de peso Dieta Ejercicio aeróbico Reemplazo hormonal Estatinas si no hay mejoría
HTA (TA > 140/90 o > 130/80 en DBT o IR)	Obesidad Resistencia a insulina DBT Enfermedad renal AINE	Esteroides Inhibidores de calcineurina Disfunción endocrina	Control de TA en cada visita SI tiene HTA: control de daño orgánico (riñón, miocardio, SNC)	Si TA > 140/90 mmHg o > 130/80 en DBT o enf. renal = tratamiento farmacológico + dieta + ejercicio + control de peso
DBT (glucemia > 126 mg% o Hb glicosilada > 6,5%)	Obesidad • Inactividad física	Esteroides Disfunción endocrina	Glucemia en ayunas Hb glicosilada	Dieta + ejercicio Reducción de dosis de esteroides Insulina o hipoglucemiantes
Enfermedad renal	Aterosclerosis DBT HTA AINE	ICT QMT ATB nefrotóxicos Inhibidores de calcineurina EICH	Control de función renal y proteinuria cada 6 meses Si IR considerar biopsia	Control de TA Disminuir dosis o suspender potenciales nefrotóxicos Tratamiento de EICH Reemplazo renal

Consideraciones prácticas del manejo de los factores de riesgo

a- Manejo de la dislipidemia post-TCPH

Evaluación:

- Obtener perfil lipídico antes del TCPH
- Monitoreo del perfil lipídico post-TCPH
Chequear perfil lipídico a las 4 semanas después del TCPH y luego cada 3 meses para pacientes en tratamiento inmunosupresor. Si se obtienen resultados significativamente más elevados post-TCPH comparados con los pre-TCPH considerar causa secundaria de dislipidemia relacionada al TCPH como DBT, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, EICH crónico hepático o efecto de alguna droga inmunosupresora en particular (ej. sirolimus) (intentar modificar esas causas).
- **Evaluar riesgo de enfermedad coronaria (REC)**
 1. Si el paciente tiene enfermedad coronaria o enfermedad de riesgo equivalente como arteriopatía periférica, estenosis carotídea o DBT, manejar como paciente de alto riesgo (20% de riesgo de tener un evento arterial a 10 años) y fijar el objetivo de nivel de LDL en < 100 mg%.
Manejo: dieta, ejercicio y tratamiento farmacológico (estatinas).
(i) Una opción a considerar por algunos autores es tomar a todos los pacientes post-TCPH alogénicos de más de 40 años como de alto riesgo de ECV y manejarlos en consecuencia.
 2. Cálculo del REC <http://www.cvriskcalculator.com>
Riesgo moderado (más de 2 factores de REC, probabilidad de evento de 10-20% a 10 años) utilizar objetivo de LDL en 130 mg%. Igual indicar dieta + ejercicio + tratamiento farmacológico si no se alcanza el objetivo.
En pacientes establecidos como de riesgo bajo el objetivo de LDL debe establecerse en 160 mg%. Si pacientes de este grupo se encuentra bajo inmunosupresores y éstos se van a suspender en breve lapso,

se puede mantener un manejo conservador de la dislipidemia y observar la evolución de los valores de laboratorio una vez suspendidos los inmunosupresores. Esta conducta es recomendable sólo en los pacientes de bajo riesgo.

Las estatinas recomendadas para el manejo farmacológico de los pacientes con LDL elevada y que no tienen metabolismo que interfiera con los inhibidores de calcineurina son la rosuvastatina que se utiliza entre 5 a 40 mg/d o la pravastatina 10 a 40 mg/d.

Pacientes con valores de triglicéridos > 500 mg/dL deben ser tratados con gemfibrozil 600-1200 mg/d o ácidos grasos omega-3 en dosis de 2-4 g/d para prevenir episodios de pancreatitis.

Considerar derivar a un especialista cuando exista alguna de las siguientes situaciones clínicas:

1. Dislipidemia severa (colesterol total > 300 mg% o LDL > 180, triglicéridos > 500-1000 mg/dL).
2. Refractarios a tratamiento (no alcanzan los objetivos de LDL según grupo de REC).
3. Intolerancia o contraindicaciones para tratamiento farmacológico.
4. Antecedentes de dislipidemias familiares con historia de ECV prematura (manejo individualizado).

b- Manejo de la HTA

Debe incluir no sólo el tratamiento farmacológico, sino también:

- Ajustar causas modificables (reducción o suspensión de dosis de esteroides e inhibidores de calcineurina).
- Reducción de peso para mantener un índice de masa corporal entre 18 y 25 kg/m².
- Restricción del sodio en la dieta a 6 g de ClNa al día.
- Aumentar la actividad aeróbica diaria hasta llegar al menos a 40 minutos de caminata intensa al día.
- Limitar la ingesta de alcohol.

Tratamiento farmacológico recomendado según situación clínica predominante

	Enf renal	DBT	ICC	Enf coronaria	Prevención ACV
IECA	x	x	X	X	x
ARA	x	x	X		
Diuréticos		x	X	X	x
Bloq cálcicos		x		X	
β-bloqueantes		x	X	X	

IECA (inhibidor de enzima convertidor de angiotensina ej.: enalapril 10-20 mg/d), ARA (antagonista de receptores de angiotensina ej.: losartán 50-100 mg/d), diuréticos (tiazidas), Bloqueantes cálcicos (amlodipina 10 mg/d) β-Bloqueantes (carvedilol 25-100 mg/d)

Disfunción cardíaca:

La disfunción cardíaca post-TCPH habitualmente toma la forma de insuficiencia cardíaca (ICC), con incidencia mayor en pacientes post-TCPH autólogos donde llega a ser de 5% a 5 años y de 10% a 15 años post-trasplante. Este riesgo está relacionado íntimamente con la exposición pre-TCPH a antraciclina y la dosis acumulada de esta droga. También se observa, como es de esperar, mayor presencia de ICC en pacientes con factores de riesgo de enfermedad arterial, como HTA o DBT.

Se recomienda por ello la realización de ecodoppler cardíaco cada 6 meses, aún en pacientes asintomáticos pero que pertenezcan a grupo de riesgo (tratados con antraciclina o radioterapia torácica pre TCPH).

Otro grupo de disfunción cardíaca menos frecuente (2% TCPH) se presenta en la forma de arritmias severas como fibrilación auricular o ventricular o bloqueos, es de mayor incidencia relacionada a la edad y está vinculada al antecedente de haber recibido radioterapia torácica en el tratamiento previo. No existe consenso para el monitoreo de pacientes de riesgo pero asintomáticos con ECG o holter de 24 hs.

Bibliografía

- Armenian SH, CowEJ. Cardiovascular Disease in survivors of Hematopoietic Cell Transplantation. Cancer. 2014; 120: 469-479.

- DeFilipp Z, Duarte RF, Snowden JA et al. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease after Hematopoietic Cell Transplantation. Screening and Preventive Practice Recommendations for the CIBMTR and EBMT. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22: 1493-1503.
- Rovo A, Tichelli A. Cardiovascular Complications in Long-Term Survivors After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Semin Hematol*. 2012; 49: 25-34.
- Blaes A, Konety S, Hurley P. Cardiovascular Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Curr Treat Options Cardio Med*. 2016; 18: 25.
- Tichelli A, Passweg J, Wojcik D et al. Late Cardiovascular events after allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: a Retrospective Study of the Late Effects. Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2008; 93: 1203-1210.
- Savani B. *Blood and Marrow Transplantation Long-Term Management: Prevention and Complications*. 1st Edition, Wiley Blackwell, 2013.
- Griffith ML, Savani BN, Boord JB. Dyslipidemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: evaluation and management. *Blood*. 2010; 116: 1197-1204.
- Tichelli A, Bhatia S, Socie G. Cardiac and Cardiovascular consequences after Haematopoietic Stem Cell Transplantation. *British Journal of Haematology*. 2008; 142: 11-26.
- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ et al. Recommended Screening and Preventive Practices for Long Term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18: 348-371.

COMPLICACIONES ENDOCRINOLÓGICAS

Los sobrevivientes de TCPH pueden presentar a largo plazo alteraciones endócrinas como consecuencia del tratamiento recibido. Estas alteraciones son más frecuente en pacientes niños y adolescentes

Con el objeto de identificar en forma temprana estos efectos tardíos, se presenta una guía práctica que permite realizar un seguimiento desde el punto de vista endócrino, evaluando los factores de riesgo y las complicaciones tardías potenciales que puedan desarrollarse de acuerdo al tratamiento utilizado. Las alteraciones en el crecimiento, especialmente las causadas por la radioterapia, los desórdenes de la pubertad e infertilidad como consecuencia de la quimioterapia, y la osteopenia, son algunas de las endocrinopatías más relevantes. La implementación de un tratamiento hormonal temprano ofrece la oportunidad de optimizar el crecimiento, brindar bienestar y mejorar la calidad de vida al paciente en seguimiento.

Efectos tardíos endocrinológicos en los sobrevivientes del TCPH y su seguimiento:

A. Quimioterapia

Agente terapéutico	Tener en cuenta	Efectos tardíos
Busulfán	Uso combinado con radioterapia	Pubertad detenida/pubertad retrasada
Ifosfamida	Sobrepeso	Hipogonadismo
Ciclofosfamida	Historia familiar de dislipidemia	Infertilidad
Melfalán	Pubertad	Oligospermia/azoospermia
Carboplatino	Dosis acumulativa	Menopausia temprana
Metotrexato	Tratamiento prolongado	Osteoporosis/osteopenia
Dexametasona		Dislipidemia. Obesidad/sobrepeso ↓ velocidad de crecimiento/talla baja Hipotiroidismo

Complicación y acción preventiva

1. Pubertad detenida/pubertad retrasada: LH, FSH, prueba de LHRH, estradiol o testosterona (según sexo), una vez cada 6 - 12 meses.
2. Hipogonadismo: LH, FSH, prueba de LHRH, estradiol o testosterona (según sexo), una vez cada 6 - 12 meses.
3. Infertilidad: espermograma al finalizar la pubertad.

4. Oligospermia/azoospermia: espermograma al finalizar la pubertad.
5. Menopausia temprana. Osteoporosis/baja masa ósea: densitometría ósea anual.
6. Dislipidemia: perfil lipídico.
7. Obesidad/sobrepeso: plan de obesidad.
8. ↓ velocidad de crecimiento/talla baja: vigilar velocidad de crecimiento. Prueba de hormona de crecimiento. Mantener una nutrición adecuada.
9. Hipotiroidismo: TSH, T4L y T3L

B. Radioterapia

Agente terapéutico	Tener en cuenta	Efectos tardíos
Irradiación corporal total	Niños menores de 4 años Altas dosis no fraccionadas Ovario puberal	Deficiencia de hormona de crecimiento Hipotiroidismo central Hipogonadismo hipogonadotrófico Pubertad retrasada/pubertad detenida Trastornos menstruales/amenorrea

Complicación y acción preventiva

1. Deficiencia de hormona de crecimiento: evaluación semestral hasta finalizar el crecimiento.
2. Hipotiroidismo central: TSH, T4L y T3L.
3. Hipogonadismo hipogonadotrófico: LH, FSH, prueba de LHRH, estradiol o testosterona (según sexo), una vez cada 6 - 12 meses.
4. Pubertad retrasada/pubertad detenida: LH, FSH, prueba de LHRH, estradiol o testosterona (según sexo), una vez cada 6 - 12 meses.
5. Trastornos menstruales/amenorrea: LH, FSH, prueba de LHRH, estradiol o testosterona (según sexo), una vez cada 6 - 12 meses. Ecografía ginecológica.

Bibliografía

- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18:348.
- Gunasekaran U, Agarwal N, Jagasia M et al. Endocrine Complications in Long -Term Survivors After Allogeneic Stem Cell Transplant. *Semin Hematol.* 2012; 49: 66-72.
- Savani B, Griffith M, Jagasia S et al. How I treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2011; 117: 3002-3009.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS POST-TCPH

La osteoporosis es una complicación frecuente luego de un TCPH.

Se ha descrito una disminución del 25% en la densidad ósea de la columna lumbar y un 50% en el cuello del fémur. Esta alteración aparece precozmente luego del trasplante y progresa durante los primeros 3 años para luego estabilizarse.

Etiología multifactorial, impacta significativamente en la calidad de vida de los pacientes luego de un TCH.

Monitoreo y diagnóstico de osteoporosis

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la osteoporosis como una densidad mineral ósea que está una desviación estándar de 2.5 o mayor por debajo del pico de masa ósea de jóvenes, adultos sanos (*T-score*). El riesgo de fracturas no depende sólo de la densidad mineral ósea sino también de la presencia de otros factores de riesgo clínicos, como la edad, los regímenes de acondicionamiento con altas dosis de quimioterapia, el uso de inmunosupresores como los glucocorticoides (GC) e inhibidores de la calcineurina, el hipogonadismo, la inmovilización prolongada, la presencia de un bajo índice de masa corporal (IMC), la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos y la malabsorción relacionada a la presencia de EICH intestinal que resulta en deficiencia de vitamina D.

Recomendaciones de monitoreo

Mujeres: medición basal y anual de niveles de FSH y estradiol para >10 años y < de 61 años.

Hombres: medición basal y anual de LH, FSH y testosterona libre para <60 años, testosterona libre y FSH >60 años. Examen prostático, PSA y perfil de lípidos a aquellos hombres tratados con testosterona.

Todos los pacientes. Altura: dos veces por año. Peso: mensualmente. Niveles de calcio, fósforo, 25-hidroxi-vitamina D: niveles basales y dentro de los 2-3 meses. Pacientes en tratamiento con bifosfonatos: hepatograma, calcio, magnesio, creatinina, ionograma basal y mensualmente.

Densitometría ósea: según las recomendaciones se deber realizar una densitometría ósea (DMO) a todos los pacientes dentro del año del TCH.

En los pacientes que desarrollan EICH aguda o crónica que requieren tratamiento con >5 mg prednisona o dosis equivalentes por más de 3 meses se debe adelantar el monitoreo. Parecería razonable realizar el chequeo a los 3 a 6 meses en estos pacientes.

Se debe solicitar una DMO antes del trasplante a todos los pacientes con factores de riesgo adicionales (LLA, uso de GC previo al trasplante, uso de otros medicamentos que comprometan la densidad mineral ósea -glitazonas, anticonvulsivantes-, historia de fracturas maternas o pacientes con riesgo alto de caídas). En aquellos pacientes con diagnóstico de osteoporosis deben descartarse otras causas de disminución de la densidad mineral ósea, mediante el dosaje de PTH, TSH, calciuria y fosfaturia de 24 horas.

Prevención y tratamiento

Medidas higiénico dietéticas: ejercicio físico, estilo de vida saludable, cese tabáquico, dieta baja en sodio y medidas de prevención de caídas.

Magnesio: mantener niveles séricos normales. Sobre todo en pacientes en tratamiento con ciclosporina o tacrolimus.

Calcio y vitamina D: ingesta apropiada de calcio (800-1200 mg/día) aportado por medio de la dieta o suplementos.

Suplementación de vitamina D2 o Vitamina D3.

Prevencción de deficiencia/Tratamiento de insuficiencia (Dosaje 25 hidroxi Vit D 20-30 ng/ml)	
Rutina	1000 UI / día
Sme. malabsorción	50000 UI /semana
Tratamiento de deficiencia (Dosaje 25 hidroxi Vit D < 20 ng/ml)	
No complicada	50000 UI/semana por 8 semanas (repetir si dosaje persiste <30 ng/ml) luego tratar como insuficiencia
Sme. Malabsorción	10000-50000/ día Radiación UVB en pacientes con EICH cutánea

Se recomienda titular la dosis hasta obtener dosajes de Vit D > 30 ng/ml y normocalcemia. Los pacientes que no están recibiendo tratamiento con GC sólo deben suplementarse si presentan déficit.

Bifosfonatos

Pacientes que no reciben GC: deben recibir tratamiento con bifosfonatos sólo si presentan un T score <= -2.5. Para el resto de los pacientes la decisión de tratar debe realizarse teniendo en cuenta el riesgo global de fracturas según factores clínicos (por ejemplo puede utilizarse el FRAX tool de la OMS (ver bibliografía).

Pacientes en tratamiento con GC: existe evidencia suficiente que avala el tratamiento farmacológico para la osteoporosis y la osteopenia en todos los pacientes.

Si bien existen estudios que demuestran que el uso de bifosfonatos aumenta la densidad mineral ósea, la mayoría son estudios pequeños y con población heterogénea. Por otro lado estos estudios no pudieron demostrar la correlación entre la osteoporosis y el número de fracturas en este grupo de pacientes. Por lo tanto el uso profiláctico de bifosfonatos sigue siendo opcional (recomendación C, evidencia IIa)

Los bifosfonatos endovenosos se asocian con menos efectos adversos y están indicados en pacientes

inmovilizados, con EICH gastrointestinal, malabsorción, disfagia y otras enfermedades que afecten el tubo digestivo.

Los efectos adversos a tener en cuenta son la esofagitis por píldora, la osteonecrosis de la mandíbula, las reacciones durante la administración y la hipocalcemia.

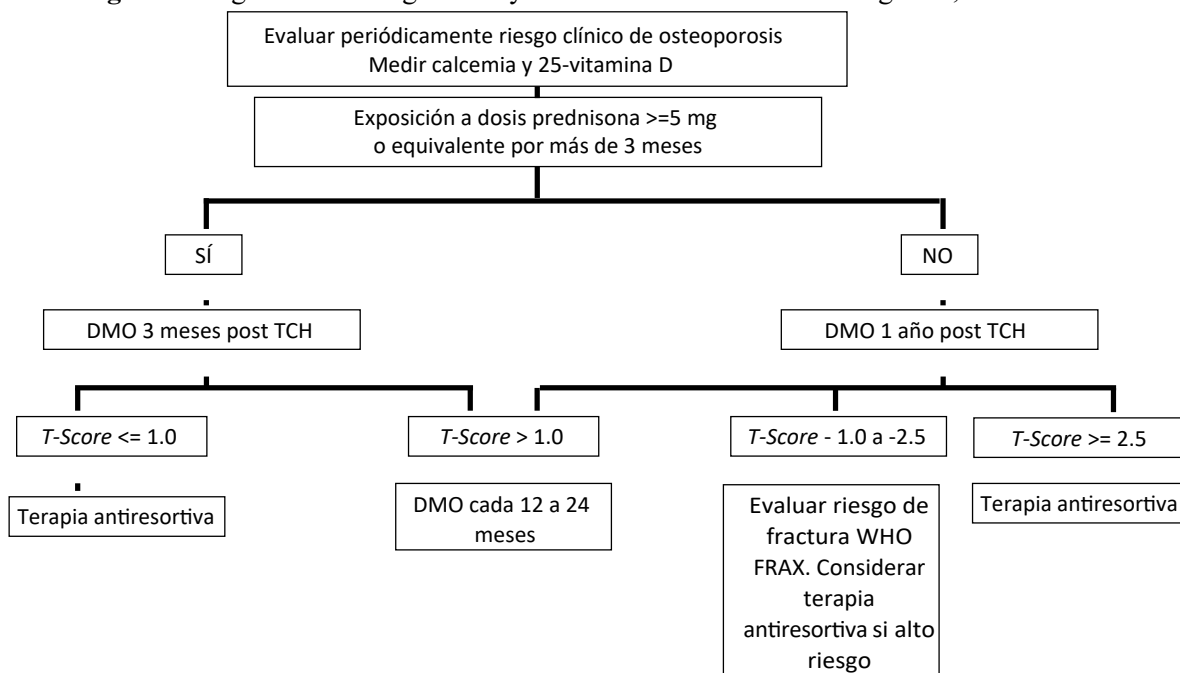
Drogas: alendronato: 70 mg semanalmente (o 35 mg bisemanalmente), risendronato: 35 mg semanalmente (o 150 mg mensualmente), zoledronato: 5 mg anualmente (endovenoso).

Reemplazo hormonal:

Mujeres: las pacientes sin reemplazo hormonal pueden ser tratadas con bifosfonatos.

Hombres: se debe indicar reemplazo con testosterona a todos los pacientes con niveles bajos, salvo que existan contraindicaciones.

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento. Traducción de Figura 1, BL Mc Clune



TCH: trasplante de células hematopoyéticas; **DMO:** densitometria osea.

Bibliografía

- Hautmann AH, Elad S, Lawitschka A, Greinix H, Bertz H, Halter J et al. Metabolic bone diseases in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. *Transpl Int.* 2011;24:867-79.
- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Mar;47(3):337-41.
- Mcclune BL, Polgreen LE, Burmeister LA, Blaes AH, Mulrooney DA, Burns LJ et al. Screening, prevention and management of osteoporosis and bone loss in adult and pediatric hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. Nature Publishing Group. 2010;46(1):1-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2010.198>
- Yao S, Smiley SL, West K, Lamonica D, Battiwalla M, Mccarthy PL et al. Accelerated Bone Mineral Density Loss Occurs with Similar Incidence and Severity , But with Different Risk Factors , after Autologous versus Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;16(8):1130-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.02.017>
- Serio B, Pezzullo L, Fontana R, Annunziata S, Rosamilio R, Sessa M et al. Accelerated Bone Mass Senescence After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transl Med UniSa.* 2013 Jan 4;5:7-13.
- Pundole XN, Barbo AG, Lin H, Champlin RE, Lu H. Increased Incidence of Fractures in Recipients of

Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol*. 2015 Apr 20;33(12):1364-70.

- Weilbaecher KN. Mechanisms of Osteoporosis After Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000;6(2A): 165-74.
- Stern JM, Sullivan KM, Ott SM, Seidel K, Fink JC, Longton G. Bone Density Loss After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Prospective Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7(5): 257-64.
- Schimmer AD, Minden MD, Keating A. Osteoporosis After Blood and Marrow Transplantation: Clinical Aspects. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000;6(2A):175-81.
- Savani BN, Donohue T, Kozanas E, Shenoy A, Singh AK, Childs RW et al. Increased Risk of Bone Loss without Fracture Risk in Long-Term Survivors after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 May;13(5):517-20.

Neoplasias secundarias

Los pacientes que han recibido un TCPH presentan un riesgo más elevado de desarrollar una segunda enfermedad oncológica, cuando se los compara con la población general.

Neoplasias más frecuentes: tumores de piel (carcinoma espinocelular, carcinoma basocelular, melanoma), carcinomas escamosos de la cavidad oral, tumores sólidos de hígado, sistema nervioso central, mama, tiroides, y sarcomas; síndromes mielodisplásicos, leucemias secundarias y el síndrome linfoproliferativo postrasplante. Éste último se presenta habitualmente en el primer año posterior al trasplante, predominantemente en aquellos pacientes en los que se utilizó globulina antitimocito (ATG) u otros métodos de depleción de células T.

Desafortunadamente no existen al momento estrategias efectivas en la reducción del riesgo de desarrollo de neoplasias secundarias. Por este motivo los esfuerzos deben centrarse en la detección precoz.

Se recomienda que todos los pacientes que han recibido un trasplante sean sometidos a controles anuales de chequeo para la detección temprana de segundas neoplasias.

En estos controles se deberá incluir:

- Examen clínico completo, desvistiendo al paciente y buscando minuciosamente lesiones cutáneas, así como de la mucosa oral y genital. Insistir en la indicación de usar cremas de protección solar con factor de protección 30 o mayor.
- Laboratorio completo, con evaluación de la función tiroidea.
- Control ginecológico anual con colposcopia, estudio citológico vaginal (Papanicolaou), y mamografía en pacientes mayores de 35 años. Se deberá instruir a las pacientes en la práctica del autoexamen mamario.
- Examen prostático y PSA en hombres mayores de 45 años.
- Videocolonoscopia a partir de los 50 años, cada 5 años, a excepción de que se presenten hallazgos que motiven anticipar controles posteriores.
- Examen odontológico cada 6 meses.

Síndrome linfoproliferativo post trasplante (PTLD)

Se refiere al desarrollo de neoplasias linfoides con posterioridad al aloTCPH. Si bien su incidencia es menor en comparación a los trasplantes de órganos sólidos, continúa siendo una complicación temida y potencialmente fatal.

Su incidencia se estima en el 1% a 10 años, pero hasta un 80% de los casos ocurren en el primer año posterior al trasplante. Los factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad son fundamentalmente el nivel de inmunosupresión, especialmente sobre la respuesta inmune mediada por linfocitos T (uso de globulina antitimocito durante el régimen condicionante), uso prolongado de tacrolimus y desarrollo de EICH crónica. También tienen mayor riesgo los trasplantes con discordancia HLA, trasplantes de cordón y el estado serológico del VEB en el receptor, siendo más frecuente esta enfermedad en receptores seronegativos con donante seropositivo. Los pacientes esplenectomizados presentan mayor riesgo.

Las manifestaciones clínicas no difieren a otros síndromes linfoproliferativos, aunque el compromiso extra nodal y particularmente del sistema nervioso central es más frecuente.

Medición de carga viral de VEB: la mayoría de los pacientes que desarrollan el PTLD presentan una elevación marcada en la carga viral de VEB. Dadas las diferencias de métodos utilizados para la medición en los distintos centros no es posible al momento establecer un punto de corte preciso. Cobra importancia la observación de un incremento progresivo en la carga viral estudiada bajo los mismos métodos para un mismo paciente. Si bien el incremento en la carga viral en un paciente con cuadro clínico compatible sugiere el diagnóstico, es necesario el estudio histológico con técnicas inmunohistoquímicas y la citometría de flujo para definir el diagnóstico.

Dado que la mayoría de los casos ocurre durante el primer año, es razonable monitorear la carga viral en aquellos pacientes de alto riesgo, comenzando antes del día 30, a intervalos semanales durante los tres o cuatro primeros meses, y luego mensualmente durante al menos un año.

En relación al tratamiento, las intervenciones se dividen en:

Profilaxis primaria: agentes utilizados para prevenir el aumento en la carga viral en pacientes de riesgo con serología positiva.

La depleción celular B mediante la utilización de rituximab podría ser efectiva para evitar el incremento en la carga viral, aunque no hay suficiente evidencia que respalde su utilización como profilaxis. Ninguna evidencia respalda la utilización de agentes antivirales ni inmunoglobulinas para la prevención del PTLD.

Tratamiento preventivo:

En pacientes en riesgo en los que se evidencia una elevación progresiva de la carga viral, se recomienda el tratamiento con rituximab 375 mg/m², en intervalos semanales, por cuatro aplicaciones, evaluando además la posibilidad de reducir la inmunosupresión.

La bibliografía recomienda la utilización de terapia celular (linfocitos T citotóxicos EBV específicos del donante o terceros) cuando hay disponibilidad.

Tratamiento de la enfermedad, cuando ya se ha arribado al diagnóstico de PTLD.

Rituximab 375 mg/m² a intervalos semanales, asociado a reducción de la inmunosupresión (si es posible), y evaluar la utilización de agentes quimioterápicos en asociación.

Bibliografía

- Roziakova L. Secondary malignancies after hematopoietic stem cell transplantation. *Neoplasma*. 2011;58(1):1-8.
- Forrest D, Nevil T, Naiman S et al. Secondary malignancy following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation: incidence and risk factor analysis. *Bone Marrow Transplantation*. 2003;32, 915-923.
- Ortega J, Olive T, Heredia C et al. Secondary malignancies and quality of life after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2005;35, S83-S87.
- Bromken S, Skinner R. Secondary Malignant Neoplasms Following Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood. *Children*. 2015, 2, 146-173.
- Wagner H, Rooney C, Heslop H. Diagnosis and treatment of posttransplantation lymphoproliferative disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2002 February 8;(1):1-8.
- LaCasce AS. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *The Oncologist*. 2006; 11: 674-680.
- Majhail NS, Rizzo JD. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012,18:348.
- Holmes RD, Sokol RJ. Epstein-Barr virus and post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr Transplant*. 2002; 6:456.

COMPLICACIONES RENALES

La definición de caída de la tasa de filtrado glomerular (TFG) se basa en el sistema RIFLE el cual se detalla a continuación:

Sistema RIFLE:

- **Riesgo (RIFLE-R):** 1,5 × nivel de creatinina sérica basal o >25% de disminución de la TFG. Diuresis: <0,5 ml/kg de peso corporal/hora durante >6 horas.

- **Lesión (RIFLE-I):** $2 \times$ nivel de creatinina sérica basal o $>50\%$ de disminución de la TFG. Diuresis: $<0,5$ ml / kg/h durante >12 h.
- **Falla (RIFLE-F):** $3 \times$ nivel de creatinina sérica basal o $>75\%$ de disminución de la TFG o nivel de creatinina sérica $>4,0$ mg/dl con un rápido aumento de $0,5$ mg/dl a las 48 h. Diuresis: $<0,3$ ml/kg/h durante >24 horas o anuria durante >12 h.
- **Pérdida (RIFLE-L):** Diálisis >4 semanas.
- **ESRD (RIFLE-E):** Diálisis >3 meses.

La severidad de la falla renal y su aparición temprana se asocian directamente con el aumento de la mortalidad a corto plazo.

Elevación de los niveles de creatinina

Además de las causas de falla renal aguda de los pacientes en cuidados críticos, los pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos tienen factores de riesgo para desarrollar falla renal, entre los que se mencionan la enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda, el síndrome de obstrucción sinusoidal hepático, el uso de inhibidores de la calcineurina e infecciones virales.

Para determinar la etiología de la elevación de los niveles de creatinina, debe realizarse un análisis completo de orina, un frotis de sangre periférica, la determinación de la relación albúmina/creatinina en orina, niveles de LDH y haptoglobina y niveles de inhibidores de la calcineurina. Debe investigarse la presencia de ADN de adenovirus y virus BK en sangre y realizarse una ecografía renal. En última instancia puede realizarse una biopsia renal si el cuadro lo amerita (causa no aparente, modificación de conducta terapéutica, riesgo del paciente, estado general, etc.).

Enfermedad renal crónica

Los factores de riesgo para desarrollar una falla renal crónica incluyen edad mayor a 45 años, más de un año de sobrevida post trasplante, daño renal previo, EICH aguda o crónica y exposición a irradiación corporal total. Es recomendable en el seguimiento a largo plazo monitorear la función renal al menos cada 6 meses. Está descrita la falla renal crónica como manifestación de EICH.

Síndrome nefrótico

La tríada de hipoalbuminemia, albuminuria y edemas puede aparecer dentro del primer año post trasplante, habitualmente en el contexto de EICH en tratamiento o post tratamiento luego del descenso de dosis de inmunosupresores. Obedece habitualmente a una nefropatía membranosa pero hay casos reportados de cambios mínimos y otras formas histológicas. El sirolimus puede provocar proteinuria o incrementar la proteinuria previa.

Manejo del paciente con falla renal aguda

Deben suprimirse las drogas nefrotóxicas y ajustarse las dosis de los inhibidores de la calcineurina. Paralelamente deben mantenerse al paciente óptimamente hidratado ya que por diversos motivos puede haber hipovolemia (mucositis, fiebre, vómitos, diarrea, déficit de ingesta, etc.). Puede requerirse terapia de sustitución renal transitoria. El tratamiento será orientado según la causa.

Manejo del paciente con proteinuria

La albuminuria es un predictor de mortalidad y de falla renal crónica a corto y mediano plazo. Puede ser tanto manifestación de EICH como de daño endotelial o producto del uso de sirolimus. Si el paciente presenta albuminuria e hipertensión debe descartarse microangiopatía trombótica.

Si la causa no es aparente y el cuadro clínico lo justifica puede ser necesaria una biopsia renal para orientar el tratamiento, balanceando siempre riesgos y beneficios.

En el síndrome nefrótico debe realizarse una biopsia renal. El diagnóstico más frecuente es glomerulopatía membranosa como manifestación de EICH. La biopsia es mandatoria si no hubiera evidencia de EICH en otro órgano.

Manejo de la enfermedad renal terminal

Está indicada la terapia de sustitución renal a largo plazo. El trasplante renal está indicado en esta circunstancia. Si el donante renal es el mismo que el donante de médula, la inmunosupresión puede no ser necesaria.

Ajuste de dosis de inhibidores de calcineurina

Cuando se altera la función renal elevando la creatinina a 2 mg% o más del doble del valor basal en pediatría, cualquiera sea la causa, debe suspenderse el inhibidor de calcineurina (tacrolimus o ciclosporina). Cuando se normalizan los valores de función renal se debe reiniciar al 50% de la dosis previa y si la función renal se mantiene, ajustar a dosajes deseables.

Bibliografía

- Hingorani S. Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(23), 2256-2267.
- Tichelli A, Rovó A, Gratwohl A. Late pulmonary, cardiovascular and renal complications after hematopoietic stem cell transplantation and recommended screening practices. *ASH Education Program Book*. 2008(1), 125-133.

Coronavirus SARS-CoV-2 y enfermedad COVID-19: Recomendaciones en patologías hematológicas

Actualización julio 2021

Editores:

Palmer, Silvina
silpalmer@gmail.com
spalmer@hbritanico.com.ar

Yantorno, Sebastián
sebastianyantorno@gmail.com
sebastianyantorno@italianolaplata.org.ar



Índice

Definición de grupos de riesgo (inmunocomprometidos).....	791
Recomendaciones generales	791
Mieloma múltiple.....	793
Hemofilia.....	795
Fallos medulares	796
Leucemias agudas	798
Síndromes mielodisplásicos.....	801
Leucemia linfática crónica.....	803
Linfomas	804
Leucemia mieloide crónica	806
Neoplasias mieloproliferativas.....	807
Medicina transfusional.....	809
Pacientes pediátricos.....	812
Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)	814
Vacunación COVID-19 en huéspedes inmunocomprometidos.....	818

Definición de grupos de riesgo (inmunocomprometidos)

- A. Enfermedad oncológica, oncohematológica en tratamiento con quimioterapia en los últimos 6-12 meses, radioterapia, corticoides crónicos y otros tratamientos inmunosupresores (anticuerpos monoclonales, tratamientos antilinfocitarios y agentes biológicos).
- B. Neutropenia secundaria a enfermedad oncohematológica o tratamientos inmunosupresores.
- C. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Se considera paciente de riesgo a aquellos pacientes que recibieron:
 - trasplante autólogo hematopoyético dentro de los 2 primeros años.
 - trasplante alogénico hematopoyético dentro de los 3 primeros años o si se encuentra a menos de un año de suspendida la inmunosupresión.
- D. Disminución severa de las gammaglobulinas.
- E. Alguna otra enfermedad que provoque una depresión severa del sistema inmunológico.
- F. Pacientes con drepanocitosis.

Recomendaciones generales

Consignar claramente en la historia clínica del paciente que las decisiones sobre las conductas diagnósticas y terapéuticas se toman en el contexto de la pandemia por COVID-19.

- Minimizar la concurrencia de los pacientes a los centros de salud, las consultas por controles periódicos deberían organizarse con turnos, en horarios menos concurridos o a través de la telemedicina.
- Estimar el stock de medicación mensual para evitar circulación innecesaria del paciente y/o sus familiares.
- Promover la donación de sangre y plaquetas por parte de los familiares y allegados de los pacientes. En el contexto actual la falta de hemocomponentes puede ser un obstáculo para el correcto tratamiento y soporte transfusional.
- Reforzar las recomendaciones de prevención de infecciones respiratorias a los pacientes:
 1. Higiene de manos: lavado frecuente con agua y jabón o geles alcohólicos. Especialmente en los siguientes momentos:
 - ✓ antes y después de cada contacto que se tenga con alguna persona.
 - ✓ luego de tocar alguna superficie altamente tocada: teléfonos, teclados, picaportes, puertas y botones de ascensores, etc.
 - ✓ después de toser o estornudar.
 - ✓ después de manipular pañuelos.
 - ✓ antes de comer.
 - ✓ después de realizar la limpieza de cualquier elemento o superficie.
 2. Cubrirse la nariz y la boca con el pliegue interno del codo o con un pañuelo descartable al estornudar o toser. Luego de desechar el pañuelo, realizar higiene de manos.
 3. Evitar en lo posible tocarse los ojos, nariz o boca.
 4. Evitar tocar con la mano superficies de alto contacto, como botones de ascensores, picaportes, puertas, barandas, etc. Cuando eso no pueda evitarse, se interpondrá un pañuelo descartable.
 5. Ventilar los ambientes varias veces al día.
 6. Limpiar frecuentemente las superficies y los objetos que se usan diariamente (mesas, llaves y grifos, teléfonos, teclados, tablas de inodoros, picaportes) con alcohol al 70% o solución de lavandina (10 ml de lavandina en 1 litro de agua).
 7. Se recomienda restringir las salidas a lugares concurridos y cerrados.
 8. Evitar en lo posible el transporte público. En caso de no poder hacerlo, elegir horarios y transportes sin aglomeración de personas, mantenerse alejados de las personas que tosan y lavarse las manos luego de tocar asientos, manijas y barandas.
 9. Evitar el saludo con besos, abrazos y con la mano.
 10. No compartir mate ni otros utensilios que tengan contacto con la boca.
 11. Utilizar barbijo quirúrgico (triple capa cuando asista a salas de espera dentro del hospital).
 12. Utilizar máscara facial en la comunidad.
 13. Evitar la automedicación.

14. Evitar el contacto con personas provenientes de países con transmisión viral.
15. Evitar el contacto con personas con síntomas respiratorios y/o fiebre.
16. Mantener una distancia social de al menos un metro con las demás personas.
17. Minimizar las visitas al domicilio.
18. Recibir vacuna antigripal (paciente y sus contactos convivientes) y el esquema contra el neumococo.

MIELOMA MÚLTIPLE

Grupo Argentino de Mieloma Múltiple (GAMM) - SAH

Coordinadores:
Shanley, Claudia
Duarte, Patricio

Recomendaciones generales

- No suspender el tratamiento.
- Se debe garantizar el inicio y la continuidad de un tratamiento óptimo a los pacientes con mieloma múltiple (MM) de reciente diagnóstico valorando siempre riesgo/beneficio.
- Se recomienda no comenzar tratamiento en pacientes con MM indolente cualquiera sea su riesgo.
- Suspender dexametasona en pacientes que están avanzados en su tratamiento y que muestran buena respuesta. Válido para pacientes en primera línea como en recaídos. El objetivo de la medida es limitar la inmunosupresión, su efecto antiinflamatorio y, en algunos casos, antipirético.
- Se recomiendan tratamientos orales sobre los parenterales para evitar la circulación tanto de pacientes y familiares como la utilización del recurso del personal de salud.

Recomendaciones específicas

1. Pacientes candidatos a TCPH autólogo

- En estado de pandemia por SARS-CoV-2 se recomienda considerar diferir el TCPH, colecta y criopreservación para pacientes con MM de riesgo estándar o alto riesgo diagnosticado recientemente.
- Si el paciente ya está en el proceso de colecta se sugiere continuar, pero se sugiere no proceder con el TCPH de forma inmediata.
- Se sugiere 6 a 8 ciclos de VRD y mantenimiento con lenalidomida. Realizar bortezomib en forma subcutánea (SC) y semanal, con dosis reducida de dexametasona.
- Queda a criterio del médico tratante suspender el tratamiento de mantenimiento en pacientes que hayan recibido al menos 2 años de mantenimiento o que tengan EMR negativa.

2. Pacientes no candidatos a TCPH autólogo

- Pacientes aptos: esquemas triples, se sugiere la combinación con IP oral (ixazomib). Si no fuese posible, se recomienda bortezomib SC semanal. Lenalidomida con ajuste a 15 mg/día y bajas dosis de dexametasona. Realizar 8 a 12 ciclos seguido de terapia continua con lenalidomida.
- Pacientes vulnerables y frágiles: esquemas dobles. Evaluar riesgo/beneficio.

3. Pacientes con recaída

a. Bioquímica: se sugiere siempre diferir el inicio de tratamiento a la presencia de progresión clínica.

b. Clínica: se sugiere inicio de tratamiento inmediato. De preferencia, optar por los esquemas menos inmunosupresores y priorizar los de vía oral.

- En caso de una buena respuesta a un régimen intravenoso de tres drogas, modificar el tratamiento para minimizar la necesidad de visitas a la clínica/hospital.
 1. Utilizar regímenes semanales en lugar de bisemanales (ej. carfilzomib, bortezomib).
 2. Utilizar agentes orales (ixazomib) si es posible.
 3. Pacientes con recaída
- Las decisiones clínicas deben ser individualizadas, considerando factores como el riesgo de progresión, recaída o pérdida de la respuesta si el tratamiento se difiere, modifica o interrumpe.
- No hay evidencia, por el momento, respecto al impacto del uso de daratumumab respecto al SARS-Cov-2. Por lo tanto, las decisiones de diferir dosis o continuar con el tratamiento deberán realizarse en forma individualizada.

Tratamiento de soporte (pamidronato/ácido zoledrónico/denosumab)

- Se sugiere la interrupción temporal del tratamiento de soporte en MM con la consideración de reiniciarlo cuando sea posible, de acuerdo al comportamiento pandémico en la región. Cuando no sea posible suspenderlo, se sugiere la aplicación trimestral.

Bibliografía

- Lonial S, Dhodapkar MV, Rajkumar SV. Reply to N. Biran et al. J Clin Oncol. 2020 Mar 11; JCO2000042.
- Willan J, King AJ, Hayes S, Collins GP, Peniket A. Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. Br J Haematol 2020; n/a.
- Coronavirus disease covid-19: ebmt recommendations (update march 16, 2020). (https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_4).
- Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol. 2020 March 01;21(3):335-337.
- Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. Risk of COVID-19 for cancer patients. Lancet Oncol. 2020 March 03.
- COVID-19 Patient Care Information <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19>.
- Nice guideline (Published 20 March 2020) (www.nice.org.uk/guidance/ng161).
- Coronavirus disease covid-19: ebmt recommendations (update march 16, 2020). (https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_4).

HEMOFILIA

Subcomisión de Hemofilia - SAH

Coordinadoras:
Garbiero, Susana
Neme, Daniela

Los pacientes con hemofilia no presentan un riesgo incrementado de padecer la enfermedad o de presentar una forma más severa.

Recomendaciones generales

- No hay motivo para modificar el régimen de tratamiento habitual.
- El paracetamol se recomienda como antipirético en lugar del ibuprofeno y otros AINEs.
- En caso de admisión hospitalaria de un paciente, mantener buena comunicación entre el hospital al que ingresa el paciente y el hematólogo o centro tratante para manejo de la terapia de remplazo.
- Para todo procedimiento invasivo se deberá alcanzar un nivel de FVIII/FIX $\geq 50\%$.
- En caso de necesidad de heparino-profilaxis se sugiere mantener niveles de factor de alrededor de 30%. En caso de dosis anticoagulantes, los niveles deberán mantenerse entre 50-100% (evitando picos superiores).
- No se recomienda heparino-profilaxis en pacientes con inhibidor.
- Los pacientes con hemofilia severa y moderada que reciban la vacuna para COVID (por edad y/o comorbilidades) deberán recibir una dosis del factor correspondiente 15 minutos antes de la administración intramuscular de la vacuna.

Bibliografía

- Management of COVID-19-associated coagulopathy in persons with haemophilia. Haemophilia. 2021; 27 (1)
- COVID-19 vaccination guidance for people with bleeding disorders. WFH, dec 2020.

FALLOS MEDULARES

Subcomisión de Fallos Medulares - SAH

Coordinador:
Brodsky, Andrés

APLASIA MEDULAR (AM)

Pacientes que reciben terapias que deplecionan sus células T deben ser considerados de mayor riesgo con respecto al COVID 19.

Recomendaciones generales

1. Diagnóstico reciente: considerar el tratamiento inmunosupresor (TIS) sólo si existen citopenias muy severas con riesgo de muerte. Evitar la globulina antilinfocitaria (GAL) para limitar el número de días de internación. Priorizar la combinación de ciclosporina A (CSA) + eltrombopag (ELT) sobre el triple esquema GAL + CSA + ELT por permitir un manejo ambulatorio del paciente y requerir menos transfusiones de plaquetas. El tratamiento con ELT puede reducir el riesgo inmediato por las citopenias severas.
2. Paciente en mantenimiento con CSA: no suspenderla y mantener niveles plasmáticos en el límite terapéutico inferior para evitar complicaciones.
3. Paciente en recaída: evitar internación para TIS o TCPH. Iniciar ELT ± CSA.
4. Paciente estable y sin sangrado: transfundir glóbulos rojos con hemoglobina <7 g/dl (según síntomas). Transfundir plaquetas para mantener niveles $\geq 10.000/mm^3$ o esperar si no hay sangrado.
5. Se puede ofrecer GCSF en pacientes con neutropenia severa para evitar complicaciones bacterianas secundarias.
6. Pacientes con AM severa y neutropenia febril deben ser internados con protocolo para aplasia y ser dados de alta precozmente para continuar tratamiento antibiótico en el domicilio.
7. En pacientes con PMN menores $200/mm^3$ posponer la TIS o el TCPH puede suponer un riesgo superior al de la exposición al coronavirus.

Trasplante de médula ósea

Posponerlo mientras sea posible, de acuerdo a la severidad de la enfermedad, disponibilidad de hemoderivados, inmunización y riesgo de infección. Si no puede ser diferido, la inmunosupresión post TCPH no necesita ser modificada debido a la pandemia.

Comentarios sobre inmunización

- Hay reportes de desarrollo y recaída de AM severa post vacunación. El balance riesgo/beneficio favorece de todos modos la administración de la vacuna.
- Paciente con PMN menores de $200/mm^3$ que va a recibir TIS, una única dosis de vacuna para el SARS-CoV-2 puede ser administrada como mínimo 2 semanas antes de la inmunosupresión.
- HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA
- No hay evidencia al momento actual que los pacientes que reciben tratamiento que bloquea el complemento tengan un riesgo mayor de infectarse o de desarrollar una enfermedad más agresiva por SARS-CoV-2.
- En caso de infección por SARS-CoV-2 muy probablemente una activación masiva del complemento puede ocurrir generando hemólisis severa, anemia grave y complicaciones tromboticas que amenazan la vida y/o que requieran hospitalización. En pacientes no tratados, estas crisis hemolíticas pueden representar una indicación de iniciar tratamiento con eculizumab. En pacientes en tratamiento con bloqueantes del complemento, la infección por SARS-CoV-2 puede generar un escape hemolítico clínicamente significativo. En estas circunstancias, puede recomendarse un refuerzo transitorio del tratamiento (por ej., una administración anticipada de la dosis siguiente y/o un aumento de dosis).

Bibliografía

- COVID-19 - Bone Marrow Failure and PNH. Recommendations On behalf of the Severe Aplastic Anemia Working Party, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).
- Willan J, King AJ, Hayes S et al. Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. Br J Haematol. 2020; doi: 10.1111/bjh.16620.
- <https://www.aamds.org/webinar-recording/covid-19-update-bone-marrow-failure-and-infectious-diseases>
- Recomendaciones para prevenir infecciones por coronavirus SARS-COV2 para pacientes inmunodeprimidos. Hospital de Clínicas. División Infectología. 17-03-2020.

LEUCEMIAS AGUDAS

Subcomisión de Leucemias agudas - SAH

Coordinadores:

Giménez Conca, Alberto

González, Jacqueline

Consideraciones Generales

- Usar de forma restrictiva los hemocomponentes.
- Considerar el uso de antifibrinolíticos en pacientes con alto requerimiento transfusional de plaquetas.
- Optimizar el uso de factores estimulantes de colonias con intención de disminuir el período de neutropenia, el riesgo de neutropenia febril y el tiempo de internación.
- En caso de internación, se recomienda aislamiento del paciente en plan de recibir quimioterapia de alta intensidad en áreas no afectadas por pacientes COVID+.
- Realizar hisopado para detección de SARS-CoV-2 y tomografía de tórax antes de iniciar quimioterapia intensiva, teniendo en cuenta la disponibilidad de cada centro y en acuerdo con el servicio de infectología de la institución.
- Considerar que la PCR para SARS-CoV-2 puede permanecer positiva por semanas en pacientes inmunosuprimidos que padecieron COVID dado el lento aclaramiento de los fragmentos virales, por lo que, si bien la negativización de la misma sería el escenario ideal para indicar quimioterapia de alta intensidad, se podría evaluar iniciar o continuar tratamiento luego de 7-14 días desde la resolución de los síntomas si el caso lo amerita.
- Considerar según el contexto social del paciente y la realidad epidemiológica de cada centro la necesidad de retrasar el egreso hospitalario hasta la recuperación de citopenias.

Recomendaciones específicas

- A. Leucemia mieloide aguda en tratamiento intensivo (intención curativa).
- A. Iniciar o continuar con el tratamiento quimioterápico estándar planificado. El tratamiento de elección continúa siendo el esquema 7/3.
 - B. Paciente COVID+: considerar retrasar el tratamiento de 7 a 14 días luego de la resolución de los síntomas. En casos de LMA con alta tasa de proliferación considerar tratamiento citorreductor con hidroxiurea.
 - C. Paciente en RC: considerar dosis de citarabina en consolidación de 1,5 g/m² independientemente del riesgo. Esto se asocia con una recuperación hematológica más rápida, lo que podría disminuir el riesgo en contexto de la pandemia. Se prefiere el esquema de infusión de días 1 a 3 vs 1-3-5. Reducir el tratamiento de consolidación a un máximo de tres ciclos, con posterior monitoreo secuencial estricto de la enfermedad residual medible (ERM) por citometría de flujo o estudio molecular con la finalidad de intervenir rápidamente ante una recaída.
 - D. Paciente de riesgo citogenético adverso: considerar el uso de quimioterapia (QT) de alta intensidad sólo si es posible consolidar el tratamiento TCPH.
 - E. Considerar el uso de venetoclax + azacitidina o bajas dosis de citarabina de forma individualizada.
 - F. Paciente en RC COVID+ previo inicio de consolidación: se sugiere posponer el tratamiento hasta negativización de la PCR.
 - G. Pacientes con indicación de consolidación con TCPH: se recomienda continuar lo planificado salvo nueva conducta del equipo de trasplante.
 - H. Paciente R/R: considerar minuciosamente el riesgo/beneficio de tratamientos de reinducción de alta intensidad. Paciente con FLT3 no mutado considerar el uso de esquema Flag-IDA sin fludarabina. En pacientes COVID+ considerar la posibilidad de posponer el inicio de tratamiento hasta negativización de PCR.

B. Leucemia mieloide aguda en tratamiento de baja intensidad.

- Se recomienda realizar tratamientos ambulatorios.
- Pacientes con expectativa de vida mayor a un año: se recomienda iniciar o continuar con el tratamiento planificado.

C. Leucemia promielocítica aguda.

- Iniciar o continuar con el tratamiento estándar planificado.
- En casos seleccionados se podría evaluar realización de inducción con ATRA monoterapia (+/- citorreducción).

D. Leucemia linfoblástica aguda.

- Iniciar o continuar con el tratamiento quimioterápico estándar planificado.
- Paciente COVID+ al diagnóstico: postergar el tratamiento sistémico por 7-14 días luego de la resolución de los síntomas. En caso de ser necesario algún tratamiento evaluar la posibilidad de iniciar mercaptopurina/metotrexato (similar a regímenes de mantenimiento). Si existen síntomas neurológicos administrar TIT (postergando la QT sistémica).
- Mantener el esquema de corticoterapia acorde al protocolo de tratamiento elegido. Se puede considerar disminución de dosis en fase de mantenimiento.
- Pacientes que reciban rituximab: evaluar posibilidad de monitoreo de niveles de IgG y eventual infusión de gammaglobulina EV.
- COVID+ en pacientes con tratamiento en curso: retrasar el uso de asparaginasa dado el aumento del riesgo trombótico asociado.
- Pacientes Phi+: considerar el uso de ITK asociados a un esquema de QT con dosis reducidas, como mini Hyper CVAD o ITK + vincristina + corticoides. Mantener TIT. Los pacientes COVID+ se podrían beneficiar del tratamiento con ITK y bajas dosis de corticoides, posponiendo la QT sistémica hasta PCR negativa.
- Durante el mantenimiento mantener los PMN por encima de 1.000/mm³. Considerar suspender vincristina continuando con prednisona, mercaptopurina y metotrexato. Se podría evaluar reducción de dosis de forma individualizada. En casos de ERM- con dificultad para continuar tratamiento intensivo considerar iniciar mantenimiento en forma temprana, omitiendo último ciclo de QT. En caso de COVID+ suspender mantenimiento. Reiniciar luego de 14 días desde resolución de los síntomas.
- Pacientes con indicación de consolidación con TCPH: se recomienda continuar lo planificado salvo nueva conducta del equipo de trasplante.
- Pacientes R/R: se sugiere tratar de evitar QT de alta intensidad, utilizando drogas como inotuzumab o blinatumomab. Evitar internaciones prolongadas. No postergar el TCPH en RC2.

Recomendaciones en seguimiento ambulatorio:

- Considerar realizar test de PCR en todos los ingresos por neutropenia febril, independientemente de la presencia de síntomas respiratorios. Realizar estudio de imágenes de tórax al ingreso. Adecuar y/o consensuar esta conducta según recomendaciones de servicio de infectología de cada institución.

Potenciales interacciones con tratamientos en investigación para manejo de casos COVID-19:

- Hidroxicloroquina/azitromicina: potencian la capacidad de prolongar el intervalo QTc en asociación con los ITK, el venetoclax, el gilteritinib, los inhibidores de IDH y el ATO. El uso de estas drogas de forma simultánea debe ser estrictamente evaluado y supervisado por el equipo médico tratante.
- Ritonavir/lopinavir: aumenta las concentraciones de metotrexato en sangre. Considerar ajuste de dosis y dosaje del mismo. También aumenta los niveles de vincristina, por lo que se sugiere reducción de dosis.
- Tocilizumab: disminuye niveles en sangre de vincristina y doxorubicina.

Bibliografía

- Ueda, M. et al. Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal. JNCCN-JournalNatl. Compr. CancerNetw. 1 JNCCN Spec. Featur. 18, 1–4 (2020).
- Actuación frente a COVID-19 en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos y pacientes oncohematológicos. Grup. español Traspl. Hematop. Y Ter. Cel. Version 2 (2020).
- Willan, J., King, A. J., Hayes, S., Collins, G. P. & Peniket, A. Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. Br. J. Haematol. 1–3 (2020). doi:10.1111/bjh.16620
- COVID-19 rapid guideline: delivery of systemic anticancer treatments. NICE Guidel. (2020).
- COVID-19 Clinical Oncology Frequently Asked Questions (FAQs). ASCO (2020).
- Clinical guide for the management of cancer patients during the coronavirus pandemic. NHS version 1 (2020).
- Mathilde Gavillet, Jeanette Carr Klappert, Olivier Spertini, Sabine Blum. Acute leukemia in the time of COVID-19. Leukemia Research Reports. (2020).
- Azra Raza, Amer Assal Abdullah M. Ali, Joseph G. Jurcic. Rewriting the rules for care of MDS and AML patients in the time of COVID-19, Leukemia Research Reports. (2020).
- Recommendations for the management of patients with AML during the COVID19 outbreak: a statement from the NCRI AML Working Party. Version 4.0 dated 16.06.2020.
- COVID-19 and Acute Myeloid Leukemia: Frequently Asked Questions. ASH. (Version 1.5; last updated January 22, 2021).
- COVID-19 and Adult ALL: Frequently Asked Questions. ASH. (Version 2.1; last updated January 22, 2021).
- COVID-19 and Adult ALL: Frequently Asked Questions. ASH. (Version 2.1; last updated January 22, 2021).
- Recommendations for specific hematologic malignancies. EHA AML SWG. 2021.
- Recomendaciones PETHEMA para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica/linfoma linfoblástico (2020).
- Recommendations of the NCCN COVID-19 Vaccination Advisory Committee. Version 2.0 03/10/2021.
- Paul S, et al. Treating Leukemia in the Time of COVID-19. Acta Haematol. 2021.
- Brissot E, et al. Management of patients with acute leukemia during the COVID-19 outbreak: practical guidelines from the acute leukemia workingparty of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2021.
- Recomendaciones de vacunación COVID-19 en paciente hematológico. SEHH. 2021.
- General Principles of COVID-19 Vaccines for Immunocompromised Patients. ASH. (Version 3.0; last updated April 5, 2021).

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Subcomisión de Mielodisplasia - SAH

Coordinadoras:

Enrico, Alicia
Lazzarino, Carolina

Consideraciones generales

- No existen datos a la actualidad que indiquen que los pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) o afecciones relacionadas presenten más probabilidades de contraer COVID-19.
- Se ha demostrado una tasa de mortalidad mayor por SARS-CoV-2 en pacientes con patología maligna hematológica, por lo que es razonable considerar a los pacientes con SMD como un grupo de alto riesgo.
- La neutropenia y los defectos funcionales de los neutrófilos aumentan el riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas en un grado mucho mayor que el riesgo de infecciones virales. La neutropenia también puede aumentar el riesgo de una infección bacteriana secundaria después de la infección viral.
- En esta población de pacientes, donde prevalecen los pacientes añosos y con comorbilidades, es imprescindible realizar una evaluación riesgo/beneficio criteriosa con cada intervención, individualizando la situación integral de cada paciente, consensuando con las familias nuestras decisiones.

Recomendaciones específicas

Pacientes con SMD sin tratamiento activo que reciben medicación oral o soporte con factores estimulantes:

- Priorizar terapias que reduzcan la necesidad de transfusión (ej. eritropoyetina).
- Pacientes en tratamiento con eritropoyetina o lenalidomida, otros factores hemopoyéticos o transfusiones: se recomienda mantener el tratamiento previa evaluación riesgo/beneficio.
- Pacientes en tratamientos quelantes: evaluar riesgo/beneficio de dicho tratamiento en cada caso individual de acuerdo a tolerancia y necesidad de controles/consultas frecuentes.

Pacientes con SMD con tratamiento activo o que reciben transfusiones:

- Se recomienda continuar el plan de tratamiento y la atención ambulatoria programada.
- SMD de alto riesgo: se recomienda iniciar tratamiento hipometilante sin demora y sin ajuste de dosis.
- Se recomienda mantener un objetivo de hemoglobina de 7 gr/dL o más bajo en aquellos pacientes que lo toleren. En pacientes con comorbilidades (ej.: enfermedad cardiopulmonar severa) considerar otro rango.
- Se recomienda transfusión de plaquetas con valores menores a $10 \times 10^9/L$ o en pacientes con sangrados.
- En pacientes con indicación de TCPH se recomienda discutir su ingreso con el equipo de trasplante. La demora podría aumentar el riesgo de progresión.

Bibliografía

- <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/Biblioteca/Paginas/Guia-COVID.aspx>
- <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
- <https://www.mds-foundation.org/mds-and-coronavirus-covid-19/>
- www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/Impact-of-2019-Novel-Coronavirus-on-Blood-Donation.pdf
- ASH: COVID-19 and Myelodysplastic Syndromes: Frequently Asked Questions. *Input from Mikkael A. Sekeres, MD, David P. Steensma, MD, Amy DeZern, MD, Gail Roboz, MD, Guillermo Garcia-Manero, MD, and Rami Komrokji, MD.* <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-myelodysplastic-syndromes>
- Mossuto S, Attardi E, Alesiani F, et al. SARS-CoV-2 in Myelodysplastic Syndromes: A Snapshot From

Early Italian Experience. *Hemasphere*. 2020 Sep 23;4(5):e483.

- Tormo M, Díaz Beyá M, Gil A, De Paz R, Font P, Quispe I et al. Estudio de la incidencia y características de la infección por COVID-19 en pacientes con SMD incluidos en el registro del Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD). CO-217. *Thrombosis and Haemostasis. International Journal for Vascular Biology and Medicine*. XXXXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. 2020.

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Subcomisión de Leucemia Linfática Crónica (LLC) - SAH

Coordinadores:
Grecco, Horacio
Pose Cabarcos, Julio

Los pacientes con LLC (con o sin requerimiento de tratamiento) presentan inmunodepresión, por consiguiente, un mayor riesgo de enfermedad grave por COVID-19.

Recomendaciones generales

- No hay datos científicos disponibles sobre profilaxis primaria de infecciones con gammaglobulina endovenosa (EV) o subcutánea (SC) en pacientes inmunocomprometidos en el contexto de esta pandemia por COVID-19.
- Se recomienda continuar con las infusiones profilácticas de gammaglobulina EV o SC en pacientes con LLC con hipogammaglobulinemia <400 mg/dL e historia de infecciones que requieran antibióticos.
- Se recomienda la administración de la vacuna antigripal y antineumocócica.
- Sugerimos en aquellos pacientes sintomáticos que requieran imperiosamente tratamiento, no administrar quimioinmunoterapia e intentar utilizar inhibidores BTK (ibrutinib).
- Se recomienda no suspender el tratamiento con ibrutinib.

Bibliografía

- ASH: COVID-19 and Indolent Lymphomas: Frequently Asked Questions. Experts: Ranjana Advani, Nancy Bartlett, Leo Gordon, Peter Johnson, Kerry Savage, Laurie Sehn, Jane Winter.

LINFOMAS

Subcomisión de Linfomas - SAH

Coordinadora:
Korin, Laura

Recomendaciones generales

- Optimizar el uso de factores estimulantes de colonias a fin de evitar períodos de neutropenia durante la QT.
- Realizar TCPH autólogo en el caso que estuviera indicado.
- Evitar o retrasar el TCPH alogénico, decisión conjunta con el centro de trasplante.
- Tratamientos radiantes: pueden tener diferentes objetivos, desde paliación con control de síntomas, consolidación o tratamiento. Deberá considerarse que todo tratamiento radiante conlleva algún grado de inmunosupresión, por lo que deberá evaluarse riesgo vs beneficio en cada caso individual.

Recomendaciones específicas

Linfoma Hodgkin

- Mantener el tratamiento ya iniciado (1ra línea o rescate).
- En pacientes con inhibidores del punto de chequeo que presenten respuesta mantener el tratamiento a fin de diferir la indicación del TCPH alogénico. Evaluar la posibilidad de tratamiento mensual con doble dosis para reducir con consultas presenciales.

Linfomas agresivos B y linfomas T

- Iniciar o continuar con el tratamiento de inmunquimioterapia estándar planificado.

Linfomas indolentes

- Evaluar exhaustivamente la necesidad de inicio de tratamiento considerando los criterios GELF.
- Mantener el tratamiento activo que ya hubiese sido iniciado.

Linfoma del manto

- Mantener el tratamiento activo que ya hubiese sido iniciado.
- Considerar posponer el TCPH autólogo como consolidación en primera línea, especialmente en aquellos pacientes que hayan recibido en inducción esquemas con dosis altas de citarabina.

Mantenimiento en linfomas indolentes y linfoma del manto

- Reevaluar el esquema de mantenimiento: suspender o espaciar el intervalo entre dosis (ejemplo intervalo de 90 días vs 60 días). Decidir según la situación individual del paciente, por ejemplo: suspenderlo en pacientes que lo hayan iniciado en RC o en el post TCPH autólogo y mantenerlo en los que lo hayan iniciado en RP luego de la inmunquimioterapia de inducción.
- Considerar la suspensión del mantenimiento en pacientes que se encuentren en etapas avanzadas del mismo (más de 18 meses).
- Realizar mantenimiento con la formulación SC a fin de acortar el tiempo de permanencia del paciente en el hospital de día.

Bibliografía

- Willan J, King A, Hayes S et al. Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. Br J Hematol. 2020.
- Recomendaciones del Comité Científico del grupo GELTAMO para el manejo de los pacientes con linfoma durante la crisis del COVID-19. Grupo GELTAMO, 2020.
- Coronavirus-COVID 19 & Lymphoma. Lymphoma Australia Statement Around Coronavirus-COVID 19. March, 2020.
- Talha Khan Burki. Cancer guidelines during the COVID-19 pandemic. Lancet. April, 2020.
- Masumi Ueda, Renato Martins, Paul Hednrie et al. Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal. J Ntl Compr Canc Netw. 2020; 18 (4): 1-4.
- Luminari S, Smith E. The effect of COVID-19 on the management of patient with lymphoma. Lymphoma Hub. March, 24, 2020.
- Advani R, Barlett N, Gordon L Et al. Frequently Asked Clinical Questions. ASH's COVID-19 Resources Website. Version 1.0; March 30, 2020. American Society of Hematology.

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

Subcomisión de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) - SAH

Coordinadoras:
Bendek , Georgina
Freitas, Josefina

Recomendaciones generales

- Los pacientes con LMC no tendrían mayor riesgo de contagio por COVID-19, aunque los datos son limitados. Ni la fase crónica de la LMC ni los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) inducen un estado de supresión inmune clínicamente significativo. Sin embargo, realmente no se conoce si la protección contra COVID-19 requiere un nivel de control inmunitario que la terapia con ITK puede afectar.
- Los pacientes con LMC pueden tener un mayor riesgo de infección por COVID-19 si son mayores (edad mayor de 70 años), tienen otras afecciones médicas o están recibiendo otro tratamiento que suprima el sistema inmune.

Recomendaciones específicas

- LMC en tratamiento con ITK: no interrumpir el ITK a menos que el equipo tratante lo solicite en caso de COVID-19 confirmado, ya que puede ser necesario un ajuste del mismo.
- La esperanza de vida de los pacientes con LMC se está aproximando a la de la población general, por lo que la decisión de colocar a los pacientes con LMC en terapia ITK no los pondría en la categoría de alto riesgo para COVID-19.
- El diagnóstico de LMC o el tratamiento para LMC no implica un grupo de riesgo.
- Los pacientes no deben interrumpir o reducir su medicación sin el consejo de su especialista.

Bibliografía

- WHO website: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>
- CDC website: <https://www.cdc.gov/coronavirus>
- Eurosurveillance Editorial Team. Latest assessment on COVID-19 from the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Euro Surveill. 2020 Feb;25(8). doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.8.2002271.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020 Mar 3. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Feb 28. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- Zhu N, Zhang D, Wang W et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020 Feb 20;382(8):727-733.

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

*Subcomisión de Neoplasias Mieloproliferativas (NMPs)
Phi negativas - SAH*

Coordinadores:
Sackmman, Federico
Vallejo, Verónica

Pacientes con sospecha o diagnóstico reciente de NMP

- Proseguir con los estudios diagnósticos de rutina, salvo que no cambien conductas terapéuticas. Los estudios que no modifiquen conducta terapéutica podrían postergarse a momentos de menor circulación viral.
- Es importante mantener los objetivos de tratamiento recomendados en NMPs a fin de mantener bajo el riesgo de trombosis inherente a la enfermedad, considerando el riesgo trombótico que conlleva la infección grave por COVID-19.
- De no ser estrictamente necesario, postergar el inicio de ruxolitinib en pacientes con diagnóstico de mielofibrosis, considerando la necesidad de controles frecuentes que esto impone y el riesgo de aumento de requerimiento transfusional al inicio de dicho tratamiento. Priorizar el tratamiento sintomático de la anemia y eventual citorreducción con hidroxiurea en pacientes con esplenomegalia sintomática.

Pacientes con NMP en seguimiento

- No discontinuar los tratamientos citorreductores con hidroxiurea o interferón ni los tratamientos con ruxolitinib ya iniciados.
- Intentar aumentar el intervalo entre los controles de hemograma en pacientes que se encuentren estables con su tratamiento.
- Es importante mantener los objetivos de tratamiento recomendados en NMPs a fin de mantener bajo el riesgo de trombosis inherente a la enfermedad, considerando el riesgo trombótico que conlleva la infección grave por COVID-19.
- En PV controlada tratar de espaciar la realización de flebotomías e incentivar la hidratación, sin sobrepasar los niveles de Hto > 50%, salvo en pacientes con criterios de alto riesgo trombótico, en quienes dicho nivel no debería sobrepasar 45%. Considerar el uso de hidroxiurea en pacientes que requieran flebotomías muy frecuentes en momentos de alta circulación viral.
- Mantener tratamiento anticoagulante en los pacientes que lo requieran.

Paciente con NMP con infección por SARS-CoV-2

- No interrumpir el tratamiento específico, sobre todo en el caso del ruxolitinib, dado que su interrupción puede asociarse a inducir tormenta de citocinas y existe evidencia de mayor mortalidad por COVID-19 en pacientes con MF que interrumpieron el ruxolitinib al momento de la internación que en aquéllos que no lo hicieron. De ser necesario, hacerlo muy paulatinamente.
- En el caso de usarse ritonavir/lopinavir u otros inhibidores de la enzima CYP3A4 se requiere disminución de la dosis de ruxolitinib y monitoreo cercano de los valores hemáticos.
- No hay interacciones conocidas como relevantes entre la hidroxiurea y el interferón con las drogas actualmente utilizadas para tratamiento de COVID-19, por lo tanto, se debe intentar continuar con dichos tratamientos para mantener los objetivos recomendados en NMPs.
- Dadas las interacciones de los AOD y antagonistas de la vitamina K con otros fármacos, se recomienda rotar dichos tratamientos antitrombóticos a HBPM en pacientes internados con diagnóstico de COVID-19 que puedan requerir terapia específica.
- Se demostró que pacientes con TE tienen mayor incidencia de trombosis cuando presentan infección por COVID-19. En pacientes con NMPs con criterios de riesgo alto de trombosis, que requieren inter-

nación por COVID-19, podría considerarse profilaxis con dosis intermedia de HBPM y en pacientes sin criterios de alto riesgo trombotico utilizar profilaxis con dosis estándar.

- Mantener tratamiento antiagregante, sobre todo en pacientes con antecedentes de trombosis arterial.

Comentarios sobre inmunización

- No hay evidencia de aumento de riesgo de complicaciones en pacientes con antecedentes de eventos tromboticos o con factores de alto riesgo trombotico.
- Podría presentarse una efectividad disminuida a la vacunación en estados de inmunosupresión, con respuestas atenuadas o ausentes en algunas situaciones, ej.: tratamiento con altas dosis de corticoides, inmunosupresión por inhibidores del Jak-2, asplenia funcional, esplenectomía.
- Se recomienda la vacunación 2-4 semanas antes del inicio de tratamientos inmunosupresores/esplenectomía.
- Podría haber un aumento de incidencia de reacciones alérgicas en pacientes con mastocitosis. Se recomienda que los pacientes con mastocitosis y síntomas no controlados de activación mastocitaria sean tratados para control de síntomas previo a la vacunación. En casos de alto riesgo de anafilaxis, se recomienda premedicación con antihistamínicos y observación de 30 minutos luego de la vacunación. Asimismo, sería recomendable vacunar a pacientes con alta probabilidad de presentar reacción alérgica en centros que dispongan de los medios necesarios para tratar una reacción anafiláctica severa en caso de presentarse.

Bibliografía

- Barbui et al. High mortality rate in COVID-19 patients with myeloproliferative neoplasms after abrupt withdrawal of ruxolitinib. *Leukemia*. 2021 Feb;35(2):485-493. doi: 10.1038/s41375-020-01107
- Barbui et al. Among classic myeloproliferative neoplasms, essential thrombocythemia is associated with the greatest risk of venous thromboembolism during COVID-19. *Blood Cancer J*. 2021 Feb 4;11(2):21. doi: 10.1038/s41408-021-00417-3

MEDICINA TRANSFUSIONAL

Subcomisión de Hemoterapia - SAH

Coordinadora:
Vellicce, Alejandra

Situación de los servicios de medicina transfusional durante la pandemia de SARS-CoV-2

- Menor disponibilidad de hemocomponentes por la escasez de donantes.
- Evaluación estricta en el soporte transfusional.
- Potencial uso de plasma de donantes convalecientes de COVID-19.

Recomendaciones de aspectos técnicos para Bancos de Sangre

- a. Generar una agenda de turnos para evitar aglomeración de personas durante la hemodonación.
- b. Al momento de otorgar la citación realizar una breve entrevista para realizar una primera selección de los donantes por vía telefónica.
- c. Intentar siempre que sea posible realizar las extracciones a los donantes en sitios independientes del acceso del público al Hospital/Banco de Sangre, evitando el contacto con los pacientes.
- d. Aclarar que el personal que atiende a los donantes no realiza tareas asistenciales con pacientes y cumple con todas las medidas de prevención recomendadas, lo cual brinda seguridad al donante.
- e. Recordar que no hay riesgo de contagio de enfermedades por la donación de sangre y que los materiales utilizados por el personal de salud son 100% estériles y descartables.

Elegibilidad de donantes

NO APTOS PARA DONACIÓN

- Candidatos sintomáticos y que cumplan con los criterios del caso sospechoso*
- Candidatos asintomáticos que tengan un historial de viaje en los últimos 14 días a zonas con transmisión local de SARSCov-2, deben considerarse no aptos para la donación por 30 días después de regresar de estas áreas**
- Candidatos que tuvieron contacto con personas sospechadas o confirmadas de infección con el COVID-19 en los últimos 14 días, deben considerarse no aptos para donar por el período de 30 días después del último contacto con estas personas.
- Candidatos con diagnóstico confirmado de infección por el nuevo coronavirus, deben considerarse no aptos para donar por un período de 90 días después de la recuperación (asintomática y sin secuela que contraindiquen la donación).

***Caso sospechoso:** definido por el Ministerio de Salud de la Nación (<https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/reporte-diario>)

** Tenga historial de viaje o que haya estado en zonas de transmisión local de COVID-19, según reporte diario en la página del MSAL (<https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informe-diario>).

Hemovigilancia

- Solicitar a los donantes que informen al servicio de sangre si son diagnosticados como caso sospechoso o probable dentro del mes de la donación.
- Los servicios de medicina transfusional deben retirar los productos sanguíneos aún no transfundidos, asociados con las notificaciones anteriores.
- Los servicios con sistema de hemovigilancia deben hacer un seguimiento de los receptores que han recibido sangre o productos sanguíneos de los donantes que informaron dentro del mes de la donación que cumple con la definición de caso probable de COVID-19⁽¹⁾.

Seguridad transfusional

Existe poca evidencia de las medidas que debemos tomar para evitar la transmisión de SARS-CoV-2 mediante la transfusión de hemoderivados.

¿Existe evidencia para realizar hisopado nasal a todos los donantes?

1. Estudios previos indican que el RNA viral puede ser detectado en plasma o suero de pacientes infectados con SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2. Sin embargo, la detección de RNA viral por PCR no es equivalente a la detección del virus intacto.
2. En las epidemias previas con coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV) no hubo descripción de enfermedad adquirida por transfusión.
3. No existen a la fecha casos reportados de enfermedad por COVID-19 en pacientes que recibieron hemoderivados provenientes de donantes con confirmación de infección por SARS-CoV-2.
4. En sus últimas recomendaciones de la AABB, FDA y CDC no se recomiendan ningún testeo específico, ya que no hay datos que sugieran riesgo de transmisión sanguínea.

Soporte transfusional

Se sugiere la implementación de protocolos de manejo transfusional, manejo del sangrado del paciente en forma multidisciplinaria, multimodal y adaptada al mismo a fin de reducir o eliminar la necesidad de transfusión alogénica.

Estos objetivos pueden alcanzarse a través de tres pilares:

- optimizar la eritropoyesis del paciente.
- minimizar el sangrado.
- optimizar la reserva fisiológica del paciente (anemia preoperatoria: reprogramar cirugías, utilizar alternativas a la transfusión como hierro vía oral o EV para mejorar los valores prequirúrgicos).

Soporte transfusional en el paciente crítico con enfermedad grave

- | | | |
|---------------------------------|------------------------|--------------|
| • Shock séptico: | Temprano (< 6 hs): | Hb 9-10 g/dL |
| | Tardío (> 6 h): | Hb: >7 g/dL |
| • Neurológico crítico: | TEC/Isquemia cerebral: | Hb >9 g/dL |
| | HSA: | Hb 8-10 g/dL |
| • Cardiopatía isquémica: | SCA: | Hb >8-9 g/dL |
| | Angina inestable: | Hb >7 g/dL. |

Ancianos con comorbilidad cardiorrespiratoria importante o evidencia de isquemia tisular considerar Hb 7-8 g/dL como umbral de transfusión

Hb: hemoglobina; HSA: hemorragia subaracnoidea; SCA: síndrome coronario agudo; TEC: traumatismo encéfalo craneano ⁽³⁾

Uso de plasma de donantes convalecientes de COVID-19

Un informe reciente de OMS se indica que los primeros resultados con el uso de plasma de convaleciente sugieren que puede ser una modalidad de tratamiento potencialmente útil para el COVID-19.

El uso de plasma de convalecientes de COVID-19 en pacientes infectados agudos se considera actualmente **terapia experimental. Ello implica la necesidad de promover la realización de ensayos clínicos con el objetivo de demostrar su eficacia.** A tales efectos, existen ya test disponibles que permitan determinar los niveles de anticuerpos neutralizantes en sangre y/o plasma de potenciales donantes. Por ello, las unidades de plasma obtenidas se deberán testear para confirmar la presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2.

Bibliografía

- Lineamiento técnico para Bancos de Sangre, Servicios de Transfusión y Centros Regionales relacionados con el coronavirus SARS-CoV-2, responsable de ocasionar la enfermedad por Coronavirus (COVID-19). Ministerio de Salud de la Nación. marzo 2020.
- Colomina Soler MJ. Patient blood management cap.17 pag:156-165. Medicina Transfusional perioperatorio 2da edición 2019. España.

- Sanchez Perez CA, y col. Evaluacion de la anemia en el paciente crítico. Cap 18 pag. 250-259. Medicina Transfusional perioperatorio 2da edición 2019. España.
- Recomendaciones para la obtención de plasma de donantes convalecientes de COVID-19. Comité científico para la seguridad transfusional (CCST) Version1.0-26 de marzo de 2020. Ministerio de Sanidad. España.
- <https://www.aahitc.org.ar/wp-content/uploads/2020/03/RECOMENDACIONES-DONANTES-DE-SANGRE-ACTUALIZACION-11-03-2020.pdf>
- http://www.garrahan.gov.ar/PDFS/Contemplaciones_especiales_COVID-19.pdf
- <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/COVID-19-Toolkit.pdf>
- Le Chan y col. Transfus Med Rev. 2020.
- Kwon SY. Vox Sang. 2020.
- American Association of Blood Banks. Update: impact of 2019 novel coronavirus and blood safety. <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/Impact-of-2019-Novel-Coronavirus-on-Blood-Donation.pdf>; 2020 [accessed 2020-2-5]

PACIENTES PEDIÁTRICOS Y SARS-COV-2

Subcomisión de Pediatría - SAH

Coordinadores:
Bacciedoni, Viviana
Coirini, Marcelo

La enfermedad por COVID-19 se ha presentado en niños. El primer caso pediátrico reportado en marzo 2020 fue un paciente con LLA en Wuhan, China con lesiones pulmonares de rápida progresión que requirió soporte respiratorio

Los niños con enfermedades oncohematológicas podrían tener una susceptibilidad aumentada a la infección con SARS-CoV-2 debido al inmunocompromiso.

En Argentina la mayoría de los pacientes pediátricos han presentado síntomas leves y un 22,5 % síntomas moderados. La presentación clínica es variable pudiendo presentarse con síntomas respiratorios, gastrointestinales, cutáneos y como síndrome inflamatorio multisistémico.

Recomendaciones generales

- Todos los convivientes adultos de un paciente hematológico deben tener el esquema completo de vacunación.
- Es inminente a corto plazo la vacunación en niños.
- Realizar hisopado al paciente y su acompañante entre las 24 y 72 hs. previas al ingreso para realizar tratamiento.
- Se recomienda el uso de factores estimulantes de colonias con el objetivo de acortar neutropenia en los casos que sea posible.

Pacientes no oncohematológicos

- Posponer el control o activar modos de comunicación virtual o telemedicina a fin de evitar exposición del paciente y su familia.
- Pacientes que requieren control presencial: coordinar horarios de atención y presencia de un solo acompañante.

Pacientes oncohematológicos o inmunocomprometidos

- Pacientes de reciente diagnóstico de enfermedad oncohematológica.
- Paciente bajo tratamiento quimioterápico.
- Paciente bajo tratamiento por leucemia o linfoma.
- Paciente con TCPH (TCPH autólogo dentro de los primeros 2 años, TCPH alogénico dentro de los 3 primeros años o a menos de un año de suspendida la inmunosupresión)(5).
- Paciente recibiendo inmunoterapias incluidas CAR-T.
- Pacientes recibiendo terapias dirigidas.
- Pacientes con inmunodeficiencias congénitas.
- Pacientes inmunocomprometidos por otra patología (ej.: enfermedades reumatológicas).

Recomendaciones específicas

A. Paciente sin sospecha de COVID continúa el tratamiento QT planificado.

B. Paciente caso sospechoso

- Inducción: realizar detección de SARS CoV 2 y postergar el inicio de la QT de 2-7 días. En caso de contacto con caso sospechoso o confirmado, realizar hisopado a los 7 días del posible contagio para evitar falsos negativos.
- Consolidación: previo al inicio realizar detección viral y no demorar el tratamiento más de 7 días.

- Mantenimiento: realizar detección viral y no retrasar tratamiento más de 14 días.
- C. Pacientes con enfermedad por COVID-19
- En remisión: priorizar tratamiento para COVID.
 - Paciente que no se encuentra en remisión: el tratamiento prioritario debe estar basado en lo más crítico para el niño.
- D. Radioterapia
- Se considera que el efecto de la radioterapia en el sistema inmunológico es menor que el de la QT, por lo tanto, es razonable continuar con el tratamiento radiante según el plan asignado al paciente.
 - La QT post-radiación podría ser retrasada, lo mismo que para aquellos niños que están por comenzar su tratamiento y el mismo no sea de urgencia
- E. Pacientes trasplantados
- Se recomienda seguir las normas del GATMO-TC.

Bibliografía

- Tafarell P, Baron F. El paciente pediátrico crítico con COVID 19. Puesta al día. Arch Argent Pediatr. 2020;118(5):e454-e462.
- Argentina. Ministerio de Salud.COVID: Actualización de la situación epidemiológica en pediatría.
- Cruz AT, Zeichner S.COVID-19 in children. Initial characterization of the pediatric disease. Pediatrics. 2020;145(6):e20200834.
- Rouger Gaudichon J, Bertrand Y et al. COVID 19 and acute lymphoblastic leukemias of children and adolescents: updated recommendations (version2) of the Leukemia Committee of the French Society for the fight cancers and leukemia in children and adolescents. Bull Cancer 2021; 108: 490-500.

TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (TCPH)

*Comisión de infecciones en el paciente
inmunocomprometido - SADI*

*Registro de donantes de CPH
y Dirección Científico Técnica - INCUCAI*

*Grupo Argentino de Trasplante de Médula Ósea
y Terapia Celular (GATMO - TC) - SAH*

Coordinadoras:

Rosales Ostriz, M. Belén
Palmer, Silvina

El COVID-19 causado por una nueva cepa coronavirus 2, SARS-CoV-2, fue declarado pandemia por la OMS en marzo de 2020. Al momento actual ha infectado más de 100 millones de personas en todo el mundo y ocasionado más de 4 millones de muertes.

Los pacientes con cáncer y aquéllos con neoplasias hematológicas tienen un alto riesgo de desarrollar complicaciones y formas graves de enfermedad, con una tasa de mortalidad del 13-39%. También se ha demostrado que estos pacientes desarrollan una excreción viral prolongada. Los receptores de TCPH son particularmente vulnerables debido al deterioro del sistema inmunitario, con un riesgo adicional relacionado con el tratamiento de EICH.

El **período de incubación** (tiempo desde la exposición al desarrollo de los síntomas) oscila entre 2-14 días, con una media de 5 días. El **cuadro clínico** varía desde asintomático o síntomas leves de una infección de las vías respiratorias superiores hasta neumonía grave con distress respiratorio.

La presencia de **comorbilidades**, como hipertensión, enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad y enfermedades pulmonares, y la edad mayor a 60 años son factores de riesgo de mala evolución.

Las siguientes recomendaciones serán actualizadas según la situación epidemiológica, tener en cuenta que la definición de caso es dinámica.

PERÍODO DE EVALUACIÓN PARA TRASPLANTE PACIENTE/DONANTE

- Durante el período de evaluación para un TCPH alogénico el donante tendrá que seguir todas las medidas recomendadas para reducir la posibilidad de infección por SARS-CoV-2, ya que, si esto ocurre, el trasplante deberá posponerse.
- El donante haploidéntico pasa a ser una indicación prioritaria en aquellos pacientes cuyo DNR no pueda ser colectado o que carezcan de un DNR del registro argentino.
- Se sugiere la elección de CPH de sangre periférica por sobre la colecta de médula ósea con el fin de no utilizar recursos críticos en el contexto de la pandemia (quirófano, intubación, hemocomponentes).
- La criopreservación del producto de CPH será una decisión de cada unidad de TCPH según el criterio médico y el riesgo de contagio por COVID-19.

CANDIDATOS A TCPH Y TERAPIA CELULAR

Se recomienda el testeo para SARS-CoV-2, por técnica de PCR en muestra respiratoria, de los candidatos

a TCPH y terapias celulares previo al régimen de acondicionamiento independientemente de la presencia de síntomas.

El objetivo del testeo de SARS-CoV-2 previo al trasplante es detectar pacientes en período de incubación o confirmar un caso asintomático, evitando de esta forma exponer al paciente a complicaciones serias, así como evitar la transmisión dentro de la unidad.

- Todos los candidatos a trasplante independiente de la presencia o ausencia de síntomas, deben ser evaluados por determinación de PCR para SARS-CoV-2 antes de ser admitidos en la unidad de trasplante.
- El resultado debe ser negativo antes del inicio del acondicionamiento.
- En caso de tener síntomas sospechosos de COVID-19 con resultado del hisopado por PCR negativo se sugiere repetir el mismo, en particular si fue obtenido dentro de los primeros días del inicio de los síntomas y considerar descartar otras causas y aguardar clarificar el cuadro para realizar el trasplante.
- Deben tratar de minimizar el riesgo adhiriendo al aislamiento social 14 días antes del inicio del acondicionamiento del trasplante.

MANEJO DEL CANDIDATO A TCPH EN CASO DE HABER CURSADO COVID-19

- Quiénes han adquirido COVID-19 inmediatamente antes del acondicionamiento deben ser diferidos debido al riesgo de progresión a enfermedad grave.
- Quiénes han adquirido COVID-19 semanas antes del TCPH planificado y que todavía son positivos por PCR, pero que nunca desarrollaron síntomas o han resuelto sus síntomas, deben ser diferidos y evaluados en forma individualizada.

En la población general luego de 10 días desde el inicio de los síntomas el porcentaje de pacientes con PCR positiva que pueden transmitir un virus viable es bajo, sin embargo, en pacientes gravemente inmunodeprimidos el virus SARS-CoV-2 puede hallarse viable durante varias semanas o meses.

Si un candidato a trasplante es diagnosticado con COVID-19, se recomienda un aplazamiento del procedimiento de trasplante. Sin embargo, esto no siempre es posible debido al riesgo de progresión de la enfermedad subyacente, se debe evaluar riesgo-beneficio en forma individualizada.

- En pacientes con enfermedad de alto riesgo, el TCPH debe aplazarse hasta que el paciente se halle asintomático y tenga dos hisopados por PCR negativos, con al menos 24 horas de diferencia.
- En pacientes con enfermedad de bajo riesgo que fueron asintomáticos o tuvieron síntomas leves diferir 14 días después de la primera PCR negativa y se recomienda una nueva PCR antes del inicio del acondicionamiento, mientras que en pacientes con enfermedad COVID-19 moderada a grave se recomienda aplazar el trasplante durante al menos tres meses.

MANEJO SI TUVO CONTACTO ESTRECHO CON UN CASO CONFIRMADO DE COVID-19

En caso que el paciente tenga contacto estrecho con una persona con caso confirmado COVID-19 cualquier procedimiento relacionado al trasplante (movilización, recolección y acondicionamiento) no se realizará por al menos 14 días desde el último contacto.

El paciente deberá ser monitoreado estrechamente para detección precoz de síntomas y testeado por PCR para SARS-CoV-2, aún cuando se halle asintomático, y el test debe ser negativo antes que se realice cualquier procedimiento de trasplante.

ESCENARIO 1- Candidatos a TCPH y los candidatos a terapia celular **que presenten SÍNTOMAS deberán ser considerados casos sospechosos** y ser testados:

- PCR SARS-CoV-2 negativa: debe realizar aislamiento social (cuarentena) por 10 días y repetir PCR para SARS-CoV-2 entre 7-10 posteriores al inicio de los síntomas. En caso de ser ambas negativas y el paciente estar asintomático entonces podrá ser candidato a TCPH y terapia celular.
- PCR SARS-CoV-2 positiva: el trasplante o la terapia celular deberán diferirse hasta que el paciente este asintomático y por lo menos 2 estudios por PCR sean negativos

ESCENARIO 2- Candidato a TCPH o terapias celulares que han tenido **CONTACTO ESTRECHO con casos confirmados** de SARS-CoV- 2:

A. La movilización, recolección de CPH y el acondicionamiento **deberán diferirse al menos 14 días** desde

el último contacto o según criterio médico en enfermedad hematológica de alto riesgo.

B. Los pacientes deben ser monitorizados de cerca para evaluar el desarrollo de síntomas de infección. Aunque se encuentren **asintomáticos requerirán un control con dos PCR** consecutivas negativas tomadas separadas por una semana.

En casos de que COVID 19 se diagnostique en un paciente durante la etapa de internación del trasplante se recomienda no alojarlo en habitación con presión positiva ya que la misma favorecería dispersión viral fuera de ella.

Si la circulación de COVID-19 se presume que va a ser alta en la comunidad, para determinadas condiciones podría diferirse el TCPH.

Como en todo paciente con infección viral respiratoria considerar junto con el médico de cabecera el balance riesgo/beneficio del momento para el trasplante.

CONSIDERACIONES EN PACIENTES SINTOMÁTICOS

En el caso de un paciente sintomático considerarlo como caso sospechoso siguiendo recomendaciones del MSN y efectuar el diagnóstico realizando determinaciones de PCR en muestra respiratoria para virus respiratorios y para SARS-CoV-2 e imagen pulmonar (preferentemente TC tórax sin contraste).

Si se detecta SARS-CoV-2 en tracto respiratorio superior **realizar imagen de tórax (TC sin contraste preferentemente)**.

- a) Si la TC de tórax es normal y el paciente tiene síntomas mínimos (rinorrea, odinofagia, etc.) no se recomienda tratamiento, pero considerarlo si los síntomas progresan.
- b) Si la imagen de tórax es anormal y/o hay síntomas del tracto respiratorio inferior considerar tratamiento antibiótico. Considerar manejo terapéutico en forma individualizada.

BAL: no se recomienda si hay un test positivo para SARS-CoV-2 por hisopado nasofaríngeo por el riesgo de transmisión a los trabajadores de la salud, a menos que se sospeche una coinfección o en pacientes en los que esté clínicamente indicado.

B. DONANTES

Diferentes comunicaciones han demostrado que SARS-CoV-2 se ha detectado en la sangre, pero no hay información de la cinética y si esto se asociaría con mayor gravedad de la enfermedad. La Asociación Americana de Bancos de Sangre en sus guías no recomienda el testeo para SARS-CoV-2 en productos de la sangre y las guías de FDA recomiendan considerar la exposición del donante a la infección. Considerar la historia en los 28 días previos a la donación.

- A. Se sugiere realizar el testeo para SARS-CoV-2 por técnica de PCR en muestra respiratoria (previo al inicio del acondicionamiento del paciente), independientemente de la presencia de síntomas y del estado de inmunización frente al COVID 19. El resultado de la PCR debe estar disponible antes de ser admitido para el procedimiento de recolección, lo más cercano posible en el tiempo.
- B. Se recomienda un seguimiento de los donantes con una encuesta estructurada para evaluar la posible aparición de signos y síntomas de la infección
- C. Si es factible que el donante tenga un alto riesgo de infección adquirida en la comunidad entre la movilización y la recolección, se recomienda la criopreservación. Las CPH pueden congelarse en el sitio de recolección si existe la posibilidad de un retraso significativo en el transporte.

Donante con SARS-CoV-2 detectado en muestras respiratorias considerar no seleccionarlo como donante. Sólo en caso de urgencia y si no se cuenta con otro donante podrá ser recolectado evaluando cuidadosamente los riesgos y beneficios.

La evaluación de riesgo debe basarse en la fecha de recuperación completa, la duración y severidad del cuadro por COVID-19 y de los test posteriores a la recuperación. La recolección debe diferirse durante al menos 14 días después de la recuperación

Donante que tuvo Contacto Estrecho con personas con COVID-19 se debe diferir la donación por al menos 14 días.

En circunstancias especiales que el paciente requiera un trasplante urgente podrá considerarse como donante si el test para SARS-CoV-2 por PCR es negativo, se encuentra asintomático y no hay un donante alternativo adecuado. En este caso considerar una recolección temprana acompañada de una evaluación minuciosa de los riesgos. Se recomienda que el donante respete el aislamiento social y las medidas preventivas las 2 semanas previas a la recolección, además deber ser monitorizado para detectar la aparición de síntomas.

Bibliografía

- Per Ljungman, Jan Styczynski, Malgorzata Mikulska, de la Camara Rafael. Coronavirus disease covid-19: EBMT recommendations. Update May 27, 2021. EBMT COVID19. V16.03, 2021.
- José Luis Piñana, Rodrigo Martino, Manuel Lizasoain, Rafael de la Cámara. Actuación frente a COVID19 en receptores de Trasplante de Progenitores Hematopoyeticos y Pacientes Oncohematológicos. Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular.
- Actualización a 31 de marzo de 2020. <https://www.geth.es/pacientes/noticias/616-recomendacion-terapeutica-geth>.
- COVID-19 rapid guideline: haematopoietic stem cell transplantation. NICE guideline 164. Published: amended 10 February 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng164>
- ASH. Mielcarek M, Schoemans H, Giralt S, Heslop HE. COVID-19 and Hematopoietic Cell Transplantation: Frequently Asked Questions. Version 1.2; last updated January 13, 2021.
- ASTCT. Waghmare A, Abidi MZ, Boeckh M, Chemaly RF, Dadwal S, El Boghdadly Z, Kamboj M, Papanicolaou GA, Pergam SA, Shahid Z. Guidelines for COVID-19 Management in Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapy Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26 (11):1983.
- BSBMT&CT recommendations for the management of adult patients and allogeneic donors during the COVID-19 outbreak. Version 7; 18 th April 2021.
- Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C et al Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020. Epub 2020/02/19. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6. PubMed PMID: 32066541. CDC. Evaluating and Reporting Persons Under Investigation. March 4, 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-criteria.html>.
- Yang Y, Yang M, Shen C, Wang F, Yuan J, Li J, Zhang M, Wang Z, Xing L, Wei J, Peng L, Wong G, Zheng H, Liao M, Feng K, Li J, Yang Q, Zhao J, Zhang Z, Liu L, Liu Y. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections 2020:2020.02.11.20021493. doi: 10.1101/2020.02.11.20021493 %. *J medRxiv*.
- Boonyaratanakornkit J, Vivek M, Xie H, Pergam SA, Cheng GS, Mielcarek M, Hill JA, Jerome KR, Limaye AP, Leisenring W, Boeckh MJ, Waghmare A. Predictive Value of Respiratory Viral Detection in the Upper Respiratory Tract for Infection of the Lower Respiratory Tract With HSCT. *J Infect Dis*. 2020;221(3):379-88. Epub 2019/09/22. doi: 10.1093/infdis/jiz470. PubMed PMID: 31541573.
- Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfus Med Rev*. 2020. Epub 2020/02/29. doi:10.1016/j.tmr.2020.02.003. PubMed PMID: 32107119.8.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. Epub 2020/01/28. doi: 10.1016/S0140-6736(20)301835. PubMed PMID: 31986264.
- American Association of Blood Banks. February 25, 2020. Update: Impact of 2019 Novel Coronavirus and Blood Safety. <http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/Impact-of-2019-Novel-Coronavirus-on-Blood-Donation.pdf>.
- Food and Drug Administration. Important Information for Human Cell, Tissue, or Cellular or Tissue-based Product (HCT/P). Updated Information for Human Cell, Tissue, or Cellular or Tissue-based Product (HCT/P) Establishments Regarding the COVID-19 Pandemic. January 4, 2021.
- Bhagirathbhai Dholaria and Bipin N. Savani. How do we plan hematopoietic cell transplant and cellular therapy with the looming COVID-19 threat. *Brit J Hematol* 2020. doi: 10.1111/bjh.16597.

VACUNACIÓN COVID-19 EN HUÉSPEDES INMUNOCOMPROMETIDOS

*Comisión de Infecciones en el Paciente
Inmunocomprometido - SADI*

Comisión de Vacunas - SADI

Fundamento

Los pacientes inmunocomprometidos tales como los oncohematológicos, receptores de TCPH y tumores sólidos tienen un riesgo incrementado de presentar formas más graves y mayor mortalidad por COVID-19 que la población general. Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 y cáncer hematológico el riesgo de muerte se ha estimado hasta un 39%.

El fundamento de la vacunación de estos pacientes es la reducción de la morbi-mortalidad por COVID-19, así como los retrasos en el diagnóstico y tratamiento de las patologías onco-hematológicas.

Numerosos pacientes con patología oncohematológica y tumores sólidos se hallan bajo un tratamiento que inducirá inmunosupresión o serán inmunocomprometidos como consecuencia de su enfermedad subyacente y pueden, por lo tanto, tener una respuesta reducida a la vacuna.

El *Cancer Consortium Registry COVID 19 (CCC19)* analizó 6.000 pacientes con la COVID-19 y cáncer y mostró que además de la edad avanzada y la presencia de comorbilidades tales como enfermedades cardiovasculares o diabetes, el tratamiento del cáncer en los últimos 3 meses fue también un factor de riesgo independiente de muerte. En cualquier neoplasia maligna, los pacientes con enfermedad activa tienen un riesgo significativamente mayor de presentaciones graves y muerte por la COVID-19 que aquéllos cuya enfermedad se encuentra en remisión.

Este documento es dinámico y se irá modificando en base a la evidencia científica.

Aspectos generales

- Al momento no hay datos suficientes sobre la capacidad de las vacunas disponibles de inducir respuesta inmune en pacientes inmunocomprometidos, sólo hay escasas pruebas disponibles en pequeños grupos de pacientes y fundamentalmente basados en la detección de anticuerpos neutralizantes y de unión anti proteína de la espiga post vacunación.
- Otro aspecto importante aún no determinado es la duración de la protección en pacientes con una respuesta inmune documentada.
- Hay una experiencia disponible limitada respecto a la seguridad de las vacunas de ARNm en pacientes con patología oncohematológica, y parece ser similar a la de individuos sanos.
- No hay definición aún respecto a la revacunación en esta población
- No se recomienda el testeo rutinario de anticuerpos previo o posterior a la vacunación

Las **vacunas basadas en ARNm** (BioNTech/Pfizer, Moderna), las **vacunas de vectores virales no replicativos** (Oxford / AstraZeneca, Gamaleya, Janssen, CanSino) y las vacunas inactivadas (Sinopharm) se consideran vacunas seguras, y aunque no han sido extensamente estudiadas en los huéspedes especiales, no tendrían contraindicación de uso.

VACUNACIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDAD ONCOHEMATOLÓGICA: CONSIDERACIONES GENERALES

Las siguientes consideraciones contribuyen a guiar la elegibilidad y la oportunidad de la vacunación frente al COVID-19.

Considerando que la capacidad de alcanzar una respuesta inmune celular y humoral es primordial, se recomienda vacunar a los siguientes pacientes lo antes posible:

- Aquéllos que aún no han iniciado terapias que causan depleción de los linfocitos y que pueden completar el cronograma de 2 dosis 14 días antes del inicio del tratamiento.
- Pacientes que han completado el tratamiento. Es prioritaria la vacunación de aquéllos que finalizaron en los últimos 12 meses, sin embargo se debe considerar la vacunación independientemente de cuánto tiempo ha transcurrido más allá del año de finalizado.
- Pacientes con recuento estable de linfocitos durante el tratamiento. Se define como recuento estable de linfocitos (ALC) $\geq 1,0$ (rango normal: $1,3 - 4,0 \times 10^3$ células/microlitro).
- En aquellos pacientes que han recibido terapias que causan depleción de linfocitos (rituximab, blinatumomab, globulina anti-timocito, alemtuzumab, etc.) es razonable considerar posponer la vacunación hasta 6 meses después de la finalización del tratamiento o hasta que haya evidencia de reconstitución de linfocitos (ALC $\geq 1,0$).

Esto se debe a que los pacientes con aplasia de células B es muy probable que no alcancen respuesta inmunitaria humoral. Sin embargo, debido a que la vacunación para COVID genera memoria de células T que puede ofrecer al menos protección parcial, es razonable ofrecer vacunación durante períodos de alta transmisión comunitaria, incluso a los pacientes que es improbable que tengan respuesta humoral.

Las siguientes poblaciones de pacientes inmunocomprometidos podrían tener una respuesta disminuida a las vacunas para SARS-CoV-2:

1. Inmunodeficiencia primaria y secundaria que implican inmunidad adaptativa.
2. Esplenectomía o asplenia funcional.
3. Terapias dirigidas a células B (por ejemplo, bloqueo de anticuerpos monoclonales contra CD20 o CD22, agentes biespecíficos como blinatumomab, anti CD19 o terapias CAR-T *cells*, anti CD22, ITK).
4. Terapias dirigidas a células T [por ejemplo, inhibidores de la calcineurina, globulina antitimocitos, alemtuzumab.
5. Varias líneas de quimioterapia.
6. Corticosteroides de dosis alta (20 mg por dosis o >2 mg/kg/día diario de prednisona o equivalente por período mayor o igual a 2 semanas).

VACUNACIÓN FRENTE A COVID-19 EN RECEPTORES DE TCPH Y TERAPIA CELULAR

La vacunación debe ofrecerse a los receptores de TCPH, así como a los pacientes con patología oncohematológica u oncológica, independientemente de los antecedentes de infección sintomática o asintomática por SARS-CoV-2 o de tener anticuerpos positivos para SARS-CoV-2.

1-VACUNACIÓN POST INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Dado que la inmunidad al SARS-CoV-2 parece disminuir con el tiempo y pueden presentarse reinfecciones, se debe ofrecer la vacunación a las personas independientemente de los antecedentes de infección previa sintomática o asintomática por SARS-CoV-2.

En la población general la reinfección es infrecuente dentro de los 90 días posteriores a la infección inicial, por lo tanto, las personas con infección aguda documentada por SARS-CoV-2 en los 90 días anteriores pueden retrasar la vacunación hasta casi el final de este período, si lo desean. Sin embargo, dado que no hay datos sobre la duración de la protección debido a la infección por SARS-CoV-2 resuelta en los inmunodeprimidos, este período podría ser más corto que en los inmunocompetentes. Por lo tanto, podría ser razonable no posponer la vacunación en aquéllos con una infección por SARS-CoV-2 resuelta recientemente. La ASH - ASTCT recomienda retrasar la vacunación contra el COVID-19 durante 90 días en los receptores de HSCT si recibieron anticuerpos monoclonales del SARS-CoV-2 o plasma convaleciente de COVID-19, en línea con las recomendaciones de los CDC.

Por lo tanto, recomendamos no retrasar la vacunación en pacientes inmunocomprometidos con antecedentes de infección previa resuelta por SARS-CoV-2, excepto que hubieran recibido anticuerpos monoclonales del SARS-CoV-2 o plasma de convaleciente.

2- CUÁNDO INICIAR LA VACUNACIÓN EN UN RECEPTOR DE TCPH

En el caso del TCPH, en regiones con alta tasa de transmisión, la vacunación para COVID-19 puede comenzar en el tercer mes post - TCPH.

En las regiones donde el riesgo de adquisición comunitaria se halla controlado, es razonable esperar sexto mes post trasplante, cuando se espera una mejor respuesta a la vacuna.

El período de tiempo entre el trasplante y la vacunación dependerá del estado neto de inmunosupresión según la enfermedad de base y tratamientos recibidos, el tipo de trasplante y la terapia de mantenimiento pos trasplante.

Algunas consideraciones sobre el tiempo de administración en receptor de TCPH:

En TCPH autólogo se recomienda iniciar la vacunación 3 meses después del trasplante. Tener en cuenta para iniciar la vacunación: la enfermedad de base, las líneas previas de tratamiento y la terapia de mantenimiento post TCPH.

Para los pacientes que reciben TCPH autólogo en tandem, la vacunación debe iniciarse 6 meses después de la última infusión de CPH.

En TCPH alogénico convencional, sin EICH grave, sin anticuerpos anti-CD20 se recomienda iniciar la vacunación a partir de los 3 meses después del trasplante

En caso de alta circulación viral en cualquier tipo de TCPH se puede iniciar la vacunación a los 3 meses. Si no hay alta circulación esperar a los 6 meses post TCPH.

En el caso de TCPH alogénico con EICH los estudios con otras vacunas con buen potencial de inmunogenicidad han demostrado eficacia también en pacientes con EICH moderadamente grave sin riesgos que puedan generar un empeoramiento del EICH, por lo tanto, estos pacientes podrían recibir la vacuna.

- Considerar la vacunación de pacientes con EICH crónica leve y/o recibiendo 0,5 mg/kg de prednisolona (o equivalente).
- Para pacientes con EICH moderada/grave o con terapia inmunosupresora más intensiva (esteroides de dosis alta >0,5 mg/kg) evaluar los beneficios potenciales de la vacunación COVID-19 caso por caso.

3- CUÁNDO ADMINISTRAR LAS OTRAS VACUNAS QUE DEBE RECIBIR POST TCPH.

Se recomienda administrar vacuna frente a Influenza y Neumococo separadas temporalmente por 14 días previos y posteriores de la aplicación de la dosis de vacuna COVID-19.

4- QUÉ SUCEDE CON LA RESPUESTA INMUNITARIA A LA VACUNA COVID-19

La respuesta a las vacunas es menos robusta en los receptores de TCPH en comparación con los inmunocompetentes. El uso reciente de agentes que ocasionan depleción de células T y B también se ha asociado con pobre respuesta inmunitaria. Se debe informar a los receptores de TCPH que actualmente no se conoce el perfil de eficacia y seguridad de estas vacunas para ellos.

5-CUÁLES SON LOS CRITERIOS A CONSIDERAR PARA POSPONER LA VACUNACIÓN

- EICH agudo, severo no controlado Grado III-IV
- Receptores que han recibido anticuerpos anti-CD20 durante los últimos seis meses.
- Pacientes con aplasia de células B secundaria a la administración de CAR-T *Cells*.
- Terapia reciente con ATG o alemtuzumab.

Los receptores de TCPH que hayan recibido la vacuna COVID-19 deben continuar cumpliendo todas las medidas preventivas actuales, como el uso de barbijo, la higiene de manos y el distanciamiento social.

VACUNACIÓN DEL DONANTE

No se recomienda la vacunación de los donantes para la inmunidad pasiva al receptor de TCPH. Al momento no hay datos que sustenten una transferencia de inmunidad protectora o atenuante de la enfermedad de los donantes a los receptores de TCPH.

En relación a los cuidadores considerar en forma prioritaria su inmunización cuando halla disponibilidad para su vacunación.

ENFERMEDADES MIELOIDES MALIGNAS

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (inducción/consolidación)

La inducción no debe retrasarse con fines de vacunación. La vacuna no debe administrarse durante la fase de inducción, pero debe considerarse durante la terapia de consolidación.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Se debe considerar la vacunación a los pacientes que reciben inhibidores de tirosina quinasa (con o sin remisión).

SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

Se debe ofrecer la vacunación a:

- Todos los subtipos de SMD, independientemente de la edad.
- Todos los grupos de riesgo independiente del IPSS (Índice Pronóstico Internacional)
- Se debe considerar la vacunación a los pacientes con SMD en observación o en tratamiento activo con agentes hipometilantes (HMA).

MIELOMA

Debido a la vulnerabilidad de estos pacientes y evaluando los riesgos versus el beneficio potencial, se aconseja que estén vacunados (a menos que haya contraindicaciones específicas), ya que es probable que los beneficios superen significativamente cualquier riesgo brindando cierta protección frente a cuadros graves. En pacientes tratados con terapia que cause linfopenia (por ej., regímenes condicionantes pre TCPH con dosis altas de melfalán, ciclofosfamida, fludarabina o alemtuzumab pre- infusión de CAR T Cells) se puede considerar la vacunación una vez que presenten recuperación de linfocitos.

Si recibió la vacuna previamente al trasplante, en el post trasplante si bien podría considerarse la revacunación, las etiquetas actuales de todas las vacunas autorizadas no incluyen dosis adicionales después de la primera serie.

El momento de la administración es tan pronto como esté disponible, teniendo en cuenta que el paciente no se encuentre neutropénico ($<500/uL$).

Si el paciente tiene mieloma progresivo activo, la vacunación no debe retrasar la terapia en curso.

En caso de enfermedad estable que permita la suspensión temporal del tratamiento, particularmente esteroides, administrar la vacuna 7 días después y reiniciar 14 días después de la segunda dosis.

ENFERMEDADES LINFOIDEAS MALIGNAS

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TIPO B o T (inducción/mantenimiento)

La terapia de inducción para la enfermedad recién diagnosticada no debe retrasarse para la vacunación.

La vacuna debe administrarse durante la fase de mantenimiento en un momento en que el paciente muestre evidencia de recuperación medular con aumento del recuento de leucocitos. También se puede considerar durante la inducción con regímenes menos intensos (por ejemplo, esteroides más ITK).

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Se han publicado series pequeñas de pacientes LLC con vacuna ARNm con una respuesta de 40 a 50%, los pacientes con respuesta completa o naïve tienen mejor respuesta que los pacientes que reciben tratamiento siendo particularmente baja en aquéllos que recibieron ibrutinib o anti CD20.

Si los pacientes se hallan asintomáticos desde el punto de vista de la LLC, se recomienda retrasar aquellas terapias que deplecionan células B hasta un mes después de completar la vacunación para COVID con ambas dosis.

Terapia de pequeñas moléculas en pacientes sintomáticos: se recomienda aguardar para la vacunación hasta 1 mes después de la finalización del tratamiento, una vez que haya evidencia de recuperación de células B ($ALC \geq 1,0$, recuento de células B ≥ 50 células /linfáticas por citometría de flujo). En pacientes sintomáticos que requieren terapia en forma crónica, se debe considerar la vacunación, ya que todavía puede generar respuesta de memoria de células T en ausencia de recuperación de células B.

La decisión de vacunación debe ser individualizada con el hematólogo y el paciente.

LINFOMAS

Sobre la base de las consideraciones actuales de seguridad/beneficio y en ausencia de datos u orientación en contrario, recomendamos que todos los pacientes con linfoma reciban una vacuna para COVID no replicante (a menos que esté explícitamente contraindicada), aceptando que esto podría no lograr una protección completa si hay defectos preexistentes en la inmunidad humoral y/o celular.

• Linfoma difuso de células B grandes, DLBCL y otro linfoma agresivo de células B

La terapia de inducción sistémica, incluyendo anti-CD20, para la enfermedad recién diagnosticada, en general no debe retrasarse para la vacunación.

La vacuna debe administrarse después de la finalización del tratamiento, suponiendo que el paciente esté en remisión y no se planifique ningún tratamiento adicional, una vez que haya evidencia de recuperación de células B ($ALC \geq 1,0$).

Si hay alta transmisión comunitaria, conviene considerar la vacunación aún durante el tratamiento con anti CD20, ya que todavía se puede generar respuestas de memoria de células T en ausencia de recuperación de células B.

• Linfoma de bajo grado

Si hay alta circulación viral considerar retrasar el inicio del mantenimiento con rituximab hasta un mes luego de completar la vacunación. Idealmente vacunar con recuperación de linfocitos > 1000 cél/ml.

En pacientes en mantenimiento con rituximab administrar la vacuna a los 3 meses de la última infusión y retrasar el próximo rituximab hasta luego de 4 semanas de completada la vacunación.

APLASIA MEDULAR

A pesar de que no hay datos sobre seguridad y eficacia, podría ser beneficiosa la vacunación de este grupo de pacientes.

En el caso que se haya realizado tratamiento con timoglobulina se aconseja que la vacunación se realice posterior a los seis meses de su administración ya que la respuesta inmune puede ser inadecuada.

PACIENTES CON TUMORES SÓLIDOS

Los pacientes con tumores sólidos (TS) que reciben tratamiento con quimioterapia, terapias diana o radioterapia presentan una respuesta inmune menor que los adultos sanos, pero por ejemplo la administración de vacuna antigripal muestra beneficios en términos de sobrevida y menos interrupciones del tratamiento. Una serie pequeña de pacientes con TS, que recibieron vacuna ARNm, publicada por Monin y col, (55% recibieron quimioterapia en los 30 días previos a la vacunación) mostró que luego de la primera dosis 40% desarrollaron seroconversión y el 95% luego de la segunda dosis. Shroff y colaboradores recientemente reportaron resultados semejantes.

No se dispone de datos acerca de la mejor oportunidad para administrar las vacunas respecto del ciclo de quimioterapia, si concomitantemente o separado del mismo. Por lo tanto, se considera que los pacientes con tumores sólidos, que hubieren recibido tratamiento activo en los últimos 12 meses o se planifique realizarlo, deben recibir la vacuna para COVID cuando ésta se encuentre disponible.

Si el paciente fue sometido a una cirugía mayor se sugiere aguardar dos semanas después de la misma.

Pacientes que reciben inhibidores de puntos de chequeo

Los pacientes que reciben inhibidores de puntos de chequeo, particularmente aquéllos con cáncer de pulmón, tienen mayor riesgo de infección severa por COVID-19. Por los estudios disponibles a la fecha esto parece estar más relacionado con las comorbilidades y la enfermedad de base que con el tratamiento. Una serie pequeña recientemente publicada por Waissengrin B y colaboradores, de pacientes con TS en tratamiento con inhibidores de puntos de chequeo solo o asociado a quimioterapia no mostró mayor riesgo de efectos adversos en el corto plazo en comparación con controles sanos, ni recaída de efectos adversos inmunológicos.

Los estudios realizados con vacuna antigripal muestran que estos pacientes tienen mejor respuesta inmune que aquéllos que reciben quimioterapia citotóxica. También muestran que la vacuna antigripal es segura y no hay riesgo incrementado de efectos adversos de carácter inmunológico.

Se considera que, evaluando los potenciales riesgos versus los beneficios, estos pacientes deben recibir vacuna para COVID-19. Se recomienda separar la administración de la vacuna de la del inhibidor, teniendo en cuenta que la mayor parte de los efectos adversos de la vacuna ocurren en las primeras 48 a 72 horas.

CONCLUSIONES

Todos los pacientes en tratamiento activo contra el cáncer deberían vacunarse, considerando la situación de inmunosupresión. Los riesgos y beneficios para los pacientes inmunocomprometidos que reciben una vacuna SARS-CoV-2 deben sopesarse caso por caso, teniendo en cuenta la incidencia de infección en la comunidad.

- TCPH: esperar como mínimo al menos 3 meses después del TCPH para iniciar para la vacunación COVID-19
- Neoplasias malignas hematológicas que reciben quimioterapia citotóxica intensiva: retrasar la vacunación hasta la recuperación del recuento de neutrófilos.
- Neoplasias malignas hematológicas con insuficiencia medular por enfermedad y / o terapia y se espera que tengan una recuperación limitada; o en el mantenimiento a largo plazo: recibir la vacuna cuando esté disponible
- Tumores sólidos que reciben quimioterapia citotóxica, terapia dirigida, inmunoterapia o radioterapia: deben recibir vacunación cuando esté disponible
- Tumores sólidos que recibieron cirugía mayor: la fecha de la cirugía debe estar separada por dos semanas de la vacunación.
- Debido a la menor inmunogenicidad de las vacunas en esta población se recomienda respetar en la medida de lo posible los intervalos entre dosis
- Vacunar independientemente de la administración de gammaglobulina EV; si recibió suero de convaleciente aguardar 90 días para administrar la vacuna

La eficacia y seguridad de una vacuna SARS-CoV-2 no se ha establecido en las diferentes poblaciones de pacientes inmunocomprometidos. La vigilancia es necesaria para determinar si la inmunidad protectora inducida no está asociada con un mayor riesgo de episodios de rechazo o el desarrollo de la EICH.

Se recomienda que toda la población deberá continuar respetando las medidas generales de cuidado, como utilización de barbijo, distancia social e higiene de manos. En estos pacientes que pueden tener menor respuesta inmunológica a las vacunas, es particularmente importante su cumplimiento.

TIPO DE TCPH TRATAMIENTO / TIPO DE NEOPLASIA	TIEMPO DE VACUNACIÓN
TCHP / CAR- T Cells	
TCPH autólogo	A partir de los 3 meses post TCPH**
TCPH alogénico: sin EICH, sin anti CD20. sin inmunosupresión	A partir de los 3 meses post TCPH**
TCPH haploidéntico	Considerar a partir de los 3 meses. Evaluar en forma individualizada**
TCPH con depleción de T o ciclofosfamida post TCPH	Considerar la vacunación
TCPH con EICH crónica leve y/o esteroides 0,5 mg/ Kg prednisolona o equivalente	Evaluar en forma individualizada
TCPH con EICH moderado/grave o esteroides > 0,5 mg/ Kg prednisolona o equivalente	3 meses posterior a la infusión
CAR-T cells	
ENFERMEDADES ONCOHEMATOLÓGICAS	
LMA	Retrasar hasta recuperación de PMN
Reciben intensa QT citotóxica	No en inducción Considerar en consolidación

LMC	Considerar en quiénes reciben ITK con o sin remisión
SMD	Considerar vacunación en SMD en observación o en tratamiento activo
Mieloma Bajo esquemas que causen linfopenia	Vacunar Considerar vacunar luego de la recuperación de linfocitos
LLA	Administrar durante la fase de mantenimiento con recuperación medular. No retrasar el inicio de la inducción por la vacunación
LLC	Individualizar
TUMORES SÓLIDOS	
Cirugía mayor	≥ 2 semanas luego de la cirugía
Tratamiento activo en los últimos 12 meses o que planifique realizarlo	Vacunar
Inhibidores de puntos de chequeo	Vacunar en forma no simultánea con la administración de la terapia con inhibidores de puntos de chequeo por los efectos adversos de la vacuna dentro de las 48-72 hs,

**** En caso de alta circulación viral en cualquier tipo de TCPH se puede iniciar la vacunación a los 3 meses. Si no hay alta circulación esperar 6 meses desde la última infusión.**

Bibliografía

- NCCN. Recommendations of the NCCN COVID-19 Vaccination Advisory Committee. Version 3.0. 06/09/2021.
- ESMO Statements on Vaccinations against COVID-19 in patients with cancer. <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination>.
- ASH-ASTCT COVID-19 Vaccination for HCT and CAR T Cell Recipients: Frequently Asked Questions. (Version 3.0; last updated June 24, 2021). <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients>.
- COVID-19 Vaccines in patients with haematological disorders British Society for Haematology. V2 13th Jan 2021 <https://b-s-h.org.uk/about-us/news/covid-19-updates/>
- EBMT- COVID-19 vaccines. Version 6.0, 27 May 2021. <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-05/COVID%20vaccines%20version%206.0%20-%202021-05-28.pdf>
- MSK COVID-19 Vaccine interim guidelines for cancer patients. Version 4, Date: 01.10.2021 <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/covid-19/2021-MSK-COVID19-VACCINE-GUIDELINES.pdf>
- Giessen N et al. Update AGIHO guideline. April 2021: European J of Cancer. April 2021; V147: 154-160.
- Maneikis K et al Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2021; doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00169-1.
- Ram, R., Hagin, et al. Safety and Immunogenicity of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in Patients after Allogeneic HCT or CD19-based CART therapy—a Single Center Prospective Cohort Study. *Transplantation and Cellular Therapy* 2021; doi.org/10.1016/j.jtct.2021.06.024
- Myeloma Society. Recommendations for anti-Covid-19 vaccination in patients with multiple myeloma and related conditions Myeloma UK . May 28, 2021.
- Avivi I et al. Humoral response rate and predictors of response to BNT162b2 mRNA COVID19 vaccine in patients with multiple myeloma *British J of Haematol.* 2021; doi: 10.1111/bjh.17608

- Bird S et al. Response to first vaccination against SARS-CoV-2 in patients with multiple myeloma. *Lancet Hematol.* June 01, 2021. V:8, Issue 6, E389-E392.
- Terpos E et al. Low neutralizing antibody responses against SARS-CoV-2 in elderly myeloma patients after the first BNT162b2 vaccine dose [published online ahead of print, 2021 Apr 16] *Blood.* doi: 10.1182/blood.2021011904.
- Roeker L et al. COVID-19 vaccine efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2021; doi: 10.1038/s41375-021-01270-w.
- Agha M et al. Suboptimal response to COVID-19 mRNA vaccines in hematologic malignancies patients. *MedRxiv preprint.* DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.04.06.21254949>.
- Herishanu Y et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2021: 10.1182/blood.2021011568.
- ASH-ASTCT. COVID-19 and Aplastic Anemia: Frequently Asked Questions (Version 3.0; last updated May 6, 2021).
- Monin L et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2021; 22(6): 765–778.
- Shroff R et al. Immune Responses to COVID-19 mRNA Vaccines in Patients with Solid Tumors on Active, Immunosuppressive Cancer Therapy. *medRxiv* 2021; doi.org/10.1101/2021.05.13.21257129.
- Waissengrin B et al. Short-term safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Lancet Oncol.* 2021; 22(5): 581–583.

AGRADECEMOS EL APOYO BRINDADO PARA LA CONFECCIÓN DE LAS GUÍAS A:

abbvie

AMGEN®

AstraZeneca 

 **Bioprofarma**
Bagó

CSL Behring
Bioterapias para la vida™

 **Gador**

janssen  | PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF *Johnson & Johnson*

kemex
laboratorio

 **Knights**

GBT Grupo
Biotoscana

 **novo nordisk**®

 **PINT PHARMA**

 **RAFFO** | Línea
Hematología


Laboratorios
RICHMOND


SERVIER


Takeda