Sociedad Argentina de Hematología

GUÍAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Edición 2023

Sociedad Argentina de Hematología
Guías de diagnóstico y tratamiento : edición 2023 / compilación de Juan Dupont. - 1a ed revisada. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : SAH, 2023.
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-987-46625-5-2

1. Enfermedades Hematológicas. I. Dupont, Juan, comp. II. Título.
CDD 616.15075

ISBN 978-987-46625-5-2

Fecha de publicación: Noviembre, 2023

GUÍAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Edición 2023



Sociedad Argentina de Hematología

Sociedad Argentina de Hematología

COMISIÓN DIRECTIVA

PRESIDENTE
Dr. Juan Dupont

VICEPRESIDENTA
Dra. Juliana Martinez Rolón

SECRETARIO GENERAL
Dr. Daniel Gotta

SECRETARIA DE ACTAS
Dra. Natalia Schutz

TESORERA
Dra. María de los Angeles Vicente Reparaz

PROTESORERA
Dra. Silvana Cugliari

VOCALES TITULARES
Dr. Mariano Paoletti
Dr. David Verón
Dra. Virginia Canónico

VOCALES SUPLENTES
Dra. Ana Gaite
Dr. Daniel Villalba

COORDINADORES GUÍAS EDICIÓN 2023:
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 11
- Hemoglobinopatías estructurales 17
- Síndromes talasémicos leves 45
- Síndromes talasémicos severos 55
- Membranopatías 67
- Enzimopatías 77
- Anemias en periodo neonatal 83
- Anemia ferropénica en pediatría 93
- Anemia ferropénica en el adulto 115
- Anemia de los procesos inflamatorios 121
- Anemia megaloblástica 123
- Anemia hemolítica autoinmune 131
- Anemia y embarazo 143
- Anemia en la edad avanzada 149
- Eritrocitosis clonales 153
- Sobrecarga de hierro 159
- Listado de pruebas de laboratorio 163

Gammapatías monoclonales 167
- Introducción 169
- Mieloma Múltiple 176
- Síndrome de POEMS 197
- Amiloidosis 200
- Macroglobulinemia de Waldenström 209

Hemofilia 219
- Definición, manifestaciones clínicas, clasificación y diagnóstico 221
- Cuidados generales o situaciones especiales 222
- Agentes hemostáticos 224
- Tratamiento de las hemorragias 225
- Manejo odontológico 226
- Manejo de cirugías 226
- Profilaxis en pacientes con hemofilia 227
- Inhibidores en hemofilia 228
- Manejo del paciente con inhibidores 228
- Tratamiento de eventos hemorrágicos 229
- Profilaxis en pacientes con hemofilia e inhibidor 230

Hemostasia y trombosis 233
- Enfermedad de von Willebrand 235
- Microangiopatía Trombótica (MAT) en adultos y niños 249
- Trombocitopenia inmune 263
- Trombofilia 275
- Trombofilia y embarazo 285
- Manejo de antiagregantes plaquetarios en la práctica diaria 291
- Miocardiopatías y trombos intracavitarios tratamiento anticoagulante 313
- Anticoagulación en prótesis valvulares cardíacas 325
- Manejo de la anticoagulación periablación y cardioversión eléctrica en fibrilación auricular 337

- Recomendaciones para el manejo de la terapéutica anticoagulante en el perioperatorio y procedimientos invasivos 343
- Agentes antitrombóticos en cardiopatías pediátricas congénitas y adquiridas 351
- Trombocitopenia inducida por heparina (HIT) 359
- Trombosis venosa en sitios inusuales 375
- Hemofilia Adquirida 389

Leucemias agudas 397
- Leucemia linfoblástica aguda 399
- Linfoma linfoblástico 425
- Leucemia mieloide aguda 431
- Leucemia promielocítica aguda 457
- Situaciones especiales 464

Leucemia mieloide crónica 467
- Abreviaturas 468
- Introducción 469
- Procedimientos diagnósticos 470
- Tratamiento inicial de la fase crónica 471
- Seguimiento de la enfermedad 472
- Definiciones de respuesta a ITK 473
- Farmacología de las drogas utilizadas en el tratamiento de la LMC 474
- Tratamiento LMC en fase crónica 475
- Tratamiento LMC en estadios avanzados 477
- Resistencia a ITK 477
- Manejo de la toxicidad con imatinib 478
- Manejo de la toxicidad con nilotinib 478
- Manejo de la toxicidad con dasatinib 478
- Manejo de la toxicidad con ponatinib 478
- Manejo de la toxicidad con bosutinib 478
- Situaciones especiales en LMC 482
- Discontinuación de tratamiento 484

Linfomas 487
- Linfoma difuso de células B grandes, linfomas B de alto grado NOS, linfoma B de alto grado con reordenamiento de MYC y BCL2 489
- Linfoma Folicular 507
- Linfoma del Manto 515
- Linfoma Primario Mediastinal 523
- Linfoma Burkitt 529
- Linfomas Marginales 537
- Linfomas primarios del SNC 555
- Linfomas de Hodgkin 563
- Linfomas no Hodgkin T periféricos 573
- Síndromes linfoproliferativos asociados a deficiencia/disregulación inmune 585
- Linfomas cutáneos primarios 597
- Linfomas en pediatría 613
- Anexo de tratamiento 635

Neoplasias mielodisplásicas y neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas 643
- Neoplasias mielodisplásicas 645
- Clasificación de las SMD 652
- Sistemas de predicción de riesgo 658

- Tratamiento....660
- SMD de bajo riesgo....663
- SMD de alto riesgo....663
- Anexo esquemas de tratamiento y criterios de respuesta....665
- Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas....669
- Leucemia mielomonocítica crónica....669
- Neoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica con neutrofilia-Leucemia mieloide crónica atípica....675
- Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con sideroblastos en anillo/SF3B1 mutado y trombocitosis (SMD/NMP-SA-T, ARSA-T o SMD/NMP-*SF3B1*-T)....677

Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR::ABL negativas....681
- Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR::ABL negativas (NMPCC)....685
- Policitemia vera....690
- Trombocitemia esencial....697
- Mielofibrosis primaria....703
- Leucemia neutrofílica crónica y leucemia eosinofílica crónica....713
- Neoplasias mieloide/linfoide con eosinofilia y fusiones de genes de receptores tirosina-quinasa....716
- Mastocitosis....719

Síndromes de fallo medular....725
- Fallo medular....727
- Aplasia medular adquirida....727
- Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)....734
- Leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG)....741
- Síndrome de fallo medular hereditario....747
- Anemia de Blackfan-Diamond....748
- Anemia de Fanconi....753
- Monitoreo y tratamiento de la sobrecarga de hierro transfusional en los fallos medulares....761

Síndromes linfoproliferativos crónicos....763
- Leucemia linfática crónica....765
- Leucemia de células vellosas (LCV)....779
- Leucemia prolinfocítica B....787

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas....793
- Leucemia linfoblástica aguda....796
- Leucemia mieloblástica aguda....802
- Síndromes mielodisplásicos....806
- Leucemia linfática crónica....810
- Leucemia mieloide crónica....812
- Mielofibrosis....813
- Linfomas no Hodgkin (LNH)....816
- Linfoma de Hodgkin....823
- Mieloma múltiple....825
- Anemia aplásica adquirida....827
- Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría....829
- Fallo de injerto y pobre funcionamiento del injerto....840
- Complicaciones clínicas del trasplante de células progenitoras a mediano y largo plazo....842

Enfermería....887
- Pancitopenia....889
- Seguridad en la manipulación de citostáticos. Recomendaciones para una gestión segura de fármacos citotóxicos....891

Eritropatías

Coordinadoras:
Eandi Eberle, Silvia
seandieberle@yahoo.es

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

Autores:
Aixalá, Mónica
Ávalos, Vanesa
Basack, Nora
Chiappe, Gustavo
Crisp, Renée
Deana, Alejandra
Depaula, Silvia
Donato, Hugo
Erramouspe, Beatriz
Feliu Torres, Aurora
Fink, Nilda
García, Eliana
Lazarowski, Alberto
Maydana, Lorena
Musso, Arturo
†Merelli, Amalia
Nucifora, Elsa
Pepe, Carolina
Rossetti, Estefania
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:
Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Índice

1. Anemias. Generalidades 11
2. Hemoglobinopatías estructurales 17
3. Síndromes talasémicos leves 45
4. Síndromes talasémicos severos 55
5. Membranopatías 67
6. Enzimopatías 77
7. Anemias en periodo neonatal 83
8. Anemia ferropénica en pediatría 93
9. Anemia ferropénica en el adulto 115
10. Anemia de los procesos inflamatorios 121
11. Anemia megaloblástica 123
12. Anemia hemolítica autoinmune 131
13. Anemia y embarazo 143
14. Anemia en la edad avanzada 149
15. Eritrocitosis clonales 153
16. Sobrecarga de hierro 159
17. Listado de pruebas de laboratorio 163

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

Generalidades

Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

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 1.1 y 1.2 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).

Tabla 1.1. 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 mes	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 1.2. 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 Varón	 13,5 (12,0) 14,0 (12,5)	 41 (36) 43 (37)
15 a 17 años Mujer Varón	 14,0 (12,0) 15,0 (13,0)	 41 (36) 46 (38)
Adulto Mujer Varón	 14,0 (12,0) 16,0 (14,0)	 42 (37) 47 (40)

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

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.

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 1-1.

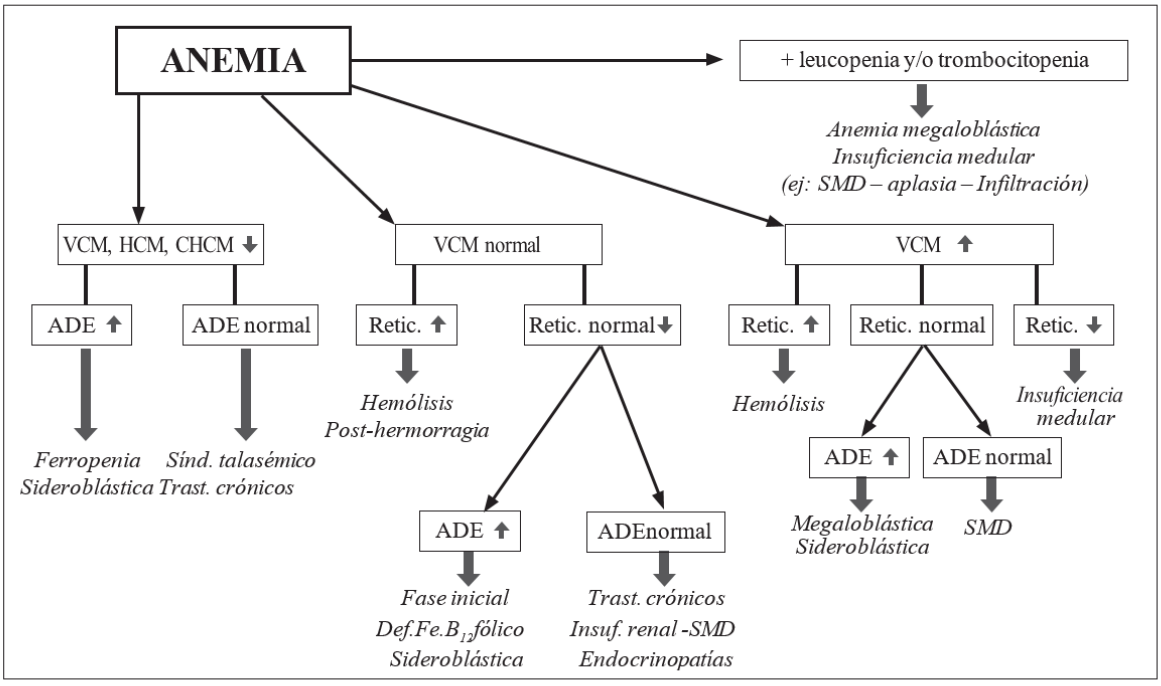
Los índices hematimétricos y el recuento absoluto de reticulocitos nos permiten realizar una clasificación

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 lo 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 indagarán 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.
Con estas bases orientativas se debe averiguar la etiopatogenia de la anemia, para lo cual se indagarán 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 1.1. 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 cumplimenta 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 B_{12} sérica disminuida, folato sérico normal o aumentado y folato intraeritrocitario disminuido, se observan en la deficiencia de vitamina B_{12}.

Folato sérico e intraeritrocitario disminuidos y vitamina B_{12} 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 A_2: 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 A_2 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: criohemólisis, 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

Hemoglobinopatías estructurales

Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

2. Hemoglobinopatías estructurales
2.1 Introducción
2.1 Drepanocitosis
2.2 Hemoglobinas inestables

2.1 Introducción

Hemoglobinopatías

Las hemoglobinopatías constituyen alteraciones de la síntesis de las cadenas de globinas tanto cuantitativas (síndromes talasémicos o por sobrexpresión), como cualitativas (hemoglobinopatías estructurales) o combinación de ambas (hemoglobinopatías talasémicas) (Tabla 8.13).

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 2.1
- Hemoglobinopatías inestables: ver ítem 2.2
- Hemoglobinopatías con afinidad alterada (aumentada o disminuida) por el oxígeno
- Hemoglobinopatías M
- Hemoglobinopatías asintomáticas

2.1 Drepanocitosis (síndromes por hemoglobina S)

La Hb S ($\beta 6^{Glu \rightarrow Val}$) 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, G^{Phil}, 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 2.1 se muestra a título orientativo el comportamiento de algunos valores de laboratorio en distintas variantes de Hb S.

Tabla 2.1. Comportamiento de algunos valores de laboratorio en distintas variantes de Hb S

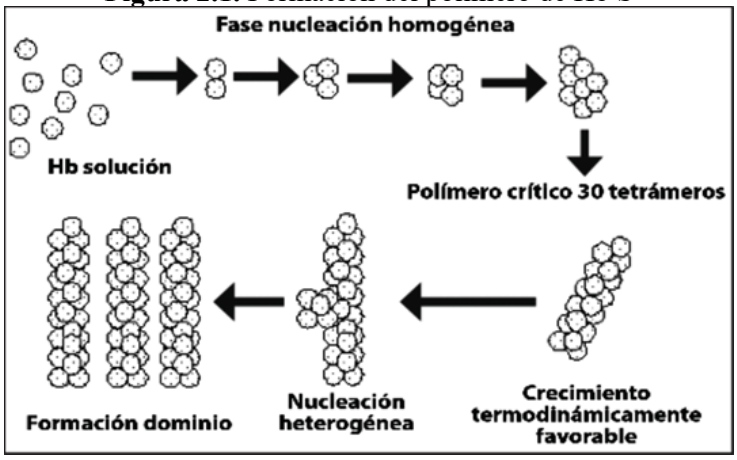
Prueba	Variantes de Hb S									
	Hb A/S	**Hb S/S**	**Hb S/β^0**	**Hb S/β^+**	**Hb S/S$^{+\alpha-}$**	**Hb S/S$^{+\alpha-}$**	**Hb S/ PHHF**	**Hb A/S $^{+\alpha-}$**	**Hb A/S^{+} $^{\alpha-}$**	**Hb S/C**
Hemograma Hb (g/dL) VCM (fL)	N N	6 - 10 N/lig↑	7 - 11 ↓	9 – 12 ↓	8 – 9 ↓	9 – 10 ↓	>12 N/lig ↓			
Electroforesis de Hb (medio alcalino)										
Hb A (%)	50 - 65	0	0	10 - 30	0	0	0	> 65	>75	0
Hb A2 (%)	N	N	↑	↑	3,3-3,8	3,3-3,8	N/lig ↓	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

*En algunos haplotipos puede llegar al 40%. N: normal; PHHF: persistencia hereditaria de Hb fetal

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 2.1). 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 2.1. 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 2.2).

Tabla 2.2. Manifestaciones clínicas.

- ➢ Anemia y sus complicaciones
  - » Exacerbación de la anemia
    - • Hiperhemólisis
    - • Secuestro esplénico
    - • Crisis aplásicas
  - » Complicaciones relacionadas a transfusiones
    - • Síndrome de hiperviscosidad
    - • Hemólisis inmune
    - • Sobrecarga de hierro
- ➢ Dolor
  - » Crisis vasooclusivas
  - » Fallo multiorgánico agudo
  - » Dolor iatrogénico
  - » Dolor neuronopático
- ➢ Daño orgánico crónico
  - » Complicaciones neurológicas
    - • Accidente cerebrovascular
    - • Aneurismas
    - • ACV hemorrágico
    - • ACV isquémico
    - • Moyamoya
    - • Infarto cerebral silente
    - • Accidente cerebrovascular transitorio
    - • Velocidad Doppler transcraneal elevada
    - • Convulsiones
  - » Complicaciones pulmonares
    - • Síndrome de tórax agudo
  - » Complicaciones cardiovasculares
    - • Cardiomegalia
    - • Miocardiopatía
    - • Insuficiencia cardíaca congestiva
    - • Prolapso mitral
    - • Hipertensión arterial
    - • Hipertensión pulmonar
  - » Complicaciones hepatobiliares y gastrointestinales
    - • Colecistitis
    - • Litiasis vesicular/barro biliar
    - • Secuestro hepático
    - • Colestasis intrahepática
    - • Hepatitis virales
  - » Complicaciones esplénicas
    - • Infarto esplénico
    - • Asplenia funcional
    - • Hiperesplenismo
    - • Secuestro esplénico
  - » Complicaciones del crecimiento y desarrollo
    - • Retardo de crecimiento
    - • Retardo puberal

- » Complicaciones musculares, óseas y cutáneas
  - Necrosis avascular
  - Dactilitis (síndrome mano/pie)
  - Úlceras de miembros inferiores
  - Miositis, mionecrosis, fascitis
  - Osteomielitis
  - Osteopenia/osteoporosis
- » Complicaciones renales y genitourinarias
  - Insuficiencia renal aguda/crónica
  - Hematuria
  - Priapismo
  - Proteinuria/Síndrome nefrótico
  - Pielonefritis
- » Complicaciones infecciosas
  - Sepsis
  - Meningitis
- » Complicaciones oftalmológicas
  - Estrías angioides
  - Manchas pigmentarias en retina
  - Signo de la coma
  - Glaucoma
  - Hipema
  - Retinopatía proliferativa
  - Hemorragia vítrea
  - Desprendimiento de retina
  - Mancha salmón
- » 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/β^0 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/μL) 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 2.3).

Tabla 2.3. Tipos de dolor

Mecanismo	Causas
Nociceptivo Somático profundo Somático superficial	 Crisis vasoclusivas, infarto óseo, priapismo, dactilitis, dolor incidental Ulceras 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

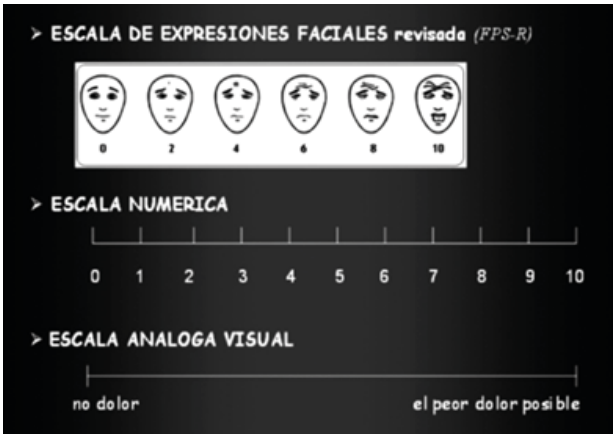
Evaluación:

- "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 2.2): 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.

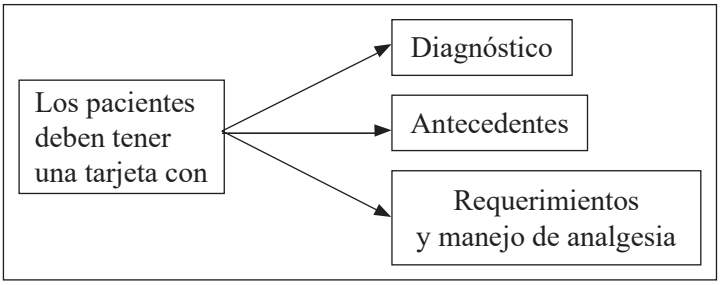
Figura 2.2. Escalas de dolor - 0: no hay dolor; 1-3: dolor leve; 4-6: dolor moderado; 7-9: dolor severo; 10: dolor intolerable.



Manejo del dolor

Los pacientes deben siempre llevar encima información sobre su enfermedad (Figura 2.3).

Figura 2.3. 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)
5. 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 2.2)

Analgésicos utilizados:

- » Dolor leve
  - Antinflamatorios 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

Antinflamatorios 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 antinflamatorio. 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
- no 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 brindan 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 sensoperceptivas 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.

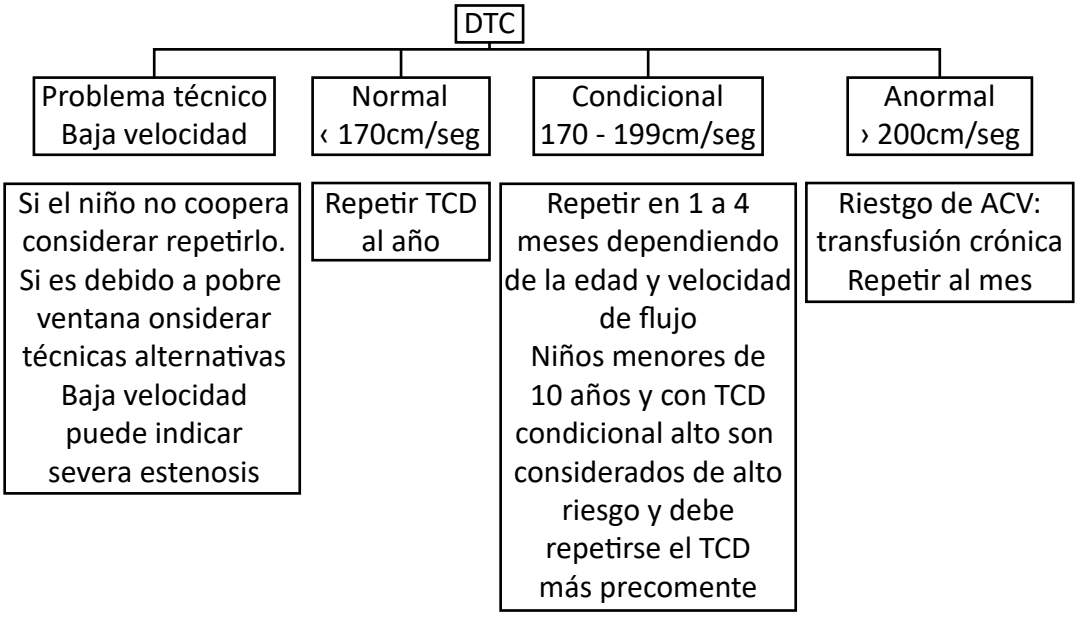
Prevención primaria de ACV isquémico:
En la tabla 2.4 se muestran los valores para interpretación de resultados del Doppler transcraneal (DTC).

Tabla 2.4. 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 18. 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 2.4. 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 prexistente: 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 2.5.

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 hematológicas. 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 º talasemia, y menos frecuente en Hb S/C y S/β+. La coexpresión de deleciones 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 2.5. Recomendaciones para el manejo de las complicaciones neurológicas

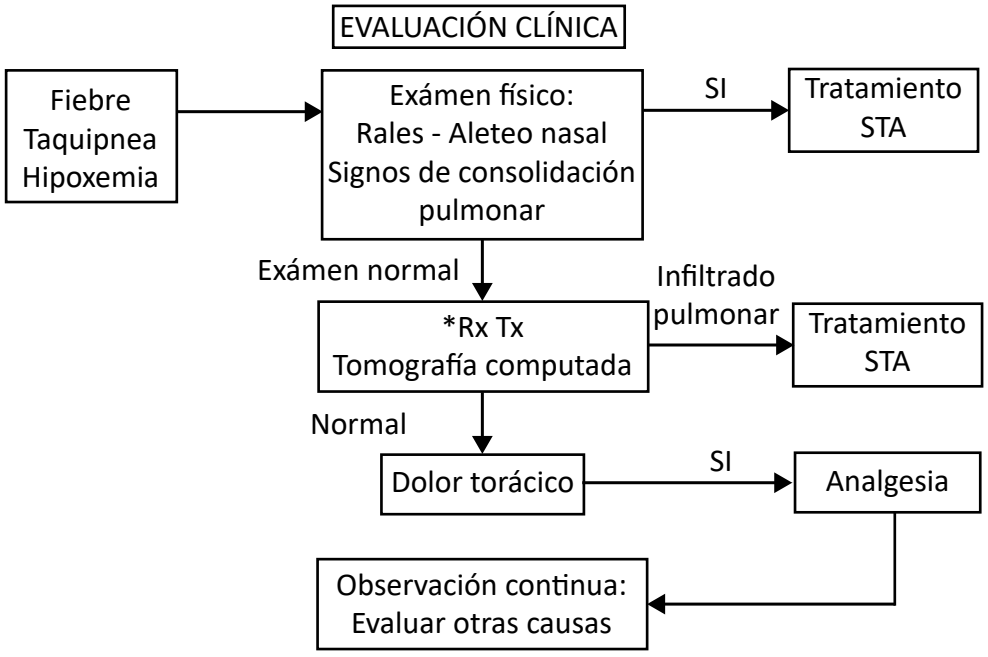
- » Información a familia y paciente sobre los síntomas de accidente cerebrovascular
- » Evaluación de imágenes (su frecuencia estará en relación a los resultados)
  - o Doppler transcraneano
  - o Resonancia magnética
  - o Angiorresonancia
- » Evaluación neurocognitiva: lenguaje, comprensión, inteligencia, 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 2.5 se muestra un flujograma para la evaluación clínica y manejo terapéutico del STA.

Figura 2.5. 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 antineumocóccica 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/exsanguinotransfusión 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 exsanguinotransfusión 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 oxido 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 microrganismos son más frecuentes y severas que en la población general. La vulnerabilidad 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 jamaiquinos 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 ($\alpha 2\beta S\gamma$) 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/β0 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 sobrevida global, 82-100% de sobrevida 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/βº)
- 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 cardiaca severa (<10 ms): terapia quelante combinada con deferiprona y deferoxamina (ver Guía de Manejo de la Sobrecarga de Hierro).

Otros tratamientos en la drepanocitosis

Hay tres nuevas drogas ya aprobadas por la FDA para el manejo de pacientes con drepanocitosis: L-glutamina, crizanlizumab y voxelotor, que pueden ser utilizadas en forma conjunta con la hidroxiurea, para mejorar la clínica de estos pacientes.

L-glutamina

Se conoce que el estrés oxidativo contribuye a la compleja fisiopatología de la drepanocitosis. La L-glutamina constituye un aminoácido esencial necesario para la síntesis de NAD. El NAD+ y su forma reducida, NADH, juegan un rol importante en fenómenos redox en los glóbulos rojos.

En estudios de fase 3 con L-glutamina versus placebo, se vio que la utilización de dicha droga disminuía la frecuencia y cantidad de crisis de dolor en pacientes con drepanocitosis, y de este modo, disminuía las hospitalizaciones. También mostró una disminución en la frecuencia de síndrome torácico agudo.

Los efectos adversos más frecuentes observados en los pacientes fueron: efectos gastrointestinales (náusea, dispepsia), dolores musculo-esqueléticos (principalmente de espalda o miembros), y cefalea.

Esta droga ha sido aprobada por la FDA desde el 2017 para niños mayores de 5 años, y adultos, con drepanocitosis, a una dosis de 0.3gr/kg/dosis cada 12 horas (dosis máxima: 30 gramos). Puede ser administrado con las comidas.

Se encuentra aprobada por FDA, no por ANMAT.

Crizanlizumab

El crizanlizumab es un anticuerpo dirigido contra la P-selectina. La regulación positiva de dicho receptor en la membrana endotelial y en la membrana plaquetaria, favorece la adhesión de los glóbulos rojos en la drepanocitosis, contribuyendo al mecanismo fisiopatológico de las crisis vaso-oclusivas.

Un estudio de fase 2, controlado con placebo, en adultos, demostró que la utilización crizanlizumab a altas dosis, disminuía la incidencia de crisis de dolor en los pacientes con drepanocitosis, y de este modo disminuyendo las hospitalizaciones.

Como efecto adverso más frecuente se observó la presencia de pirexia durante la administración de dicha droga.

En noviembre de 2019 la FDA aprobó crizanlizumab para reducir la frecuencia de las crisis vasooclusivas (COV) en adultos y pacientes pediátricos de 16 años o más con enfermedad de células falciformes. No aprobada por ANMAT.

La forma de administración consiste en utilizar 5mg/kg, inicialmente con dos dosis de carga separadas por dos semanas, y posterior administración de dosis de mantenimiento mensual cada cuatro semanas.

Voxelotor

La polimerización de la hemoglobina S, en el estado desoxigenado, es el fenómeno causal de las manifestaciones clínicas de la drepanocitosis incluyendo la hemólisis, la anemia crónica, así como los fenómenos de inflamación y vaso-oclusión. El voxelotor genera una inhibición directa de la polimerización de la hemoglobina S, al unirse de forma reversible a la hemoglobina, estabilizando el estado oxigenado de la misma.

En estudios de fase 3 (realizados en pacientes mayores de 12 años de edad), controlados con placebo, se evidenció, que la utilización de dosis elevadas de voxelotor (1500 mg/día), administrado vía oral una vez por día en pacientes con drepanocitosis, disminuye el grado de hemólisis, y por ende, mejora el nivel de hemoglobina, con una media de cambio del nivel de Hb de 1.1 gr/dL para la semana 24 de tratamiento.

Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea y diarrea.

El voxelotor ha sido aprobado por la FDA desde el 2019, no aprobada por ANMAT.

Terapia génica

La poca disponibilidad de donantes familiares histocompatibles, y la elevada frecuencia de complicaciones en trasplantes alogénicos con donante no familiar, en una enfermedad monogénica como la drepanocitosis, ha abierto la puerta para el estudio de la terapia génica.

Actualmente se encuentran en estudio, ya en humanos, dos tipos de terapias genéticas para esta enfermedad: una basada en la corrección génica, y otra basada en la edición génica.

Lentiglobin (lovotibeglogeneautotemcel)

Esta terapia consiste en el trasplante autólogo de células hematopoyéticas del paciente, transducidas ex vivo, por un vector lentiviral que codifica para un gen de β-globina modificada, produciéndose una hemoglobina antisickling denominada HbAT87Q.

En los pacientes ya realizando este tratamiento experimental, se evidenció una tasa de engrafment del 100%, con una resolución de todas las crisis vaso-oclusivas severas (consideradas como aquellas que requirieron una consulta hospitalaria o al departamento de emergencia).

CRISPR-Cas9

Ver mecanismo de acción en apartado de terapia genética en talasemias.

Al igual que en la talasemia dependiente de transfusiones, en la drepanocitosis, esta edición genética esta dirigida contra el enhancer específico eritroide del gen *BCL11A*.

El incremento de la hemoglobina fetal generó independencia transfusional, y eliminación de crisis vaso-oclusivas.

Queda por evaluarse efectos a largo plazo, como mencionamos previamente, específicamente la presencia de complicaciones como la aparición de síndromes mielodisplásicos o carcinogénesis.

Muchas otras dianas para la terapia génica están siendo estudiados, y se considera que esta terapia, de forma individualizada, puede ser el futuro de la cura de mucha de estas enfermedades monogénicas.

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, Cambrigde 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 cella disease and thalassemia. Blood. 2914; 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, Cambrigde 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.
- Niihara, Y. Miller, S. Kanter, J. et al. A phase 3 trial of L-glutamine in sickle cell disease. NEJM. 2018; 379:226-35.
- Ataga, K.I. Kutlar, A. Kanter J. et al. Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. NEJM. 2017; 376:429-39.
- Vichinsky, E. Hoppe, C. Ataga, K. et al. A phase 3 randomized trial of voxelotor in sickle cell disease. NEJM 2019; 381:509-19.
- Pacce, B. Davenport-Starlard, A. Kutlar, A. Sickle cell disease: progress towards combination drug therapy. Br J Haematol. 2021 Jul;194 (2):240-251.
- Leibovitch, J. Tambe, A. Cimpeanu, E. et al. L-glutamine, crizanlizuma, voxelotor and cell-based therapy for adult sickle cell disease: hype or hope? Blood Rev. 2022 May;53:100925.
- Kanter, J. Walters, M. Krishnamurti, L. et al. Biological and clinical efficacy of LentiGlobin for sickle cell disease. NEJM. 2022. Feb 17;386(7):617-628.
- Frangoul, Altshuler, D. Cappellini, MD. Et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β-talassemia. NEJM. 2021 Jan 21;384(3);252-260.

2.2 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 aparecen 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 [beta106(G8)Leu-->Pro, CTG-->CCG] in an Argetinean boy. Hemoglobin. 2006; 30 (3): 401-3.
- Eberle SE, Noguera Ni, Sciuccati G, Bonduel M, Díaz L, Staciuk R et al. Hb Alesha [beta67(E11)Val-->Met, GTG-->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 anmino acid substitutions [β6(A3)Glu→Val;β105(G7)Leu→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).

Síndromes talasémicos leves

Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

3. Contenido
3.1. Introducción
3.2. Síndromes talasémicos leves
3.2.1. Beta talasemia leve
3.2.2. Alfa talasemia leve
3.2.3. Delta-beta-talasemia
3.3. Diagnóstico molecular de talasemias
3.3.1. Diagnóstico molecular de beta talasemia
3.3.2. Diagnóstico molecular de alfa-talasemia
3.3.3 Solicitud del estudio
3.4. Conducta postdiagnóstico de talasemia leve en un paciente
3.4.1 Tratamiento
3.4.2 Consejo genético

3.1. Introducción

Síndromes talasémicos

Los **síndromes talasémicos** son hemoglobinopatías hereditarias con déficit cuantitativo de la síntesis de cadenas de globina. En las hemoglobinopatías talasémicas, además del déficit cuantitativo, el mismo defecto genético determina, además, alguna modificación de la estructura primaria de la cadena de globina. El cuadro clínico es generalmente leve en los pacientes heterocigotas y moderados o severos 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.

Las tablas 3.1 y 3.2 esbozan un panorama de los defectos genéticos responsable expresiones cuantitativamente anormales de las cadenas de globina de tipo alfa y de tipo beta, respectivamente (en negrita y subrayados los genotipos -por mucho- más comunes en nuestro medio).

es de larga data la mayoría de las mismas no está presente o lo está en forma muy atenuada.

Tabla 3.1. Espectro de defectos en genes vinculados con la expresión de globina tipo alfa

Espectro de defectos en genes vinculados con la expresión de globina tipo alfa				
Deleciones / *Inserciones*			Mutaciones	
Cromosoma 16				Cromosoma X
Varios genes	Enhancer a 5' del locus	Locus alfa globina		ATRX
Síndrome ATR16	genotipo α+	**genotipo α+ leve** **genotipo α0** *genotipo ααα* *genotipo αααα*	genotipo α+ severo Hb Constant Spring	Síndrome ATRX
		Hb G Philadelphia		
		Alfa talasemia adquirida		Alfa talasemia adquirida

Tabla 3.2. Espectro de defectos en genes vinculados con la expresión de globina tipo beta

Espectro de defectos en genes vinculados con la expresión de globina tipo beta		
Hereditarios		
Genes del locus beta-globina	Mutacional	**genotipo beta-talasemia menor β^0 $\beta^{\pm}$**
		genotipo beta talsemia mínima β^{++}
		genotipo beta talasemia dominante βdom
		delta-beta talasemia mutacional
		hemoglobinopatia talasémica (Hb E)
		PHHF mutacional
	Delecional	-690 pb (India)
		hemoglobinopatía talasémica (Hb Lepore)
		delta-beta talasemia delecional
		PHHF delecional
		γδβ-talasemia
		Εγδβ-talasemia
Genes que no localizan en el locus de beta-globina	Mutacional	*TFIIH, GATA1, KLF1, SUPT5H,*
Adquiridos		
Deleciones somáticas en 11p15 que incluyen el gen *HBB* en una subpoblación de células eritroides (por ejemplo, en el contexto de síndromes mielodisplásicos)		
Isodisomía uniparental en un fragmento del cromosoma 11p		

Clasificación y cuadros clínicos

Según la cadena de globina sintetizada deficientemente las talasemias se clasifican en a, b (las más importantes), g, d, db, gdb, etc.

- Alfa talasemia. Dado que existen 4 copias de genes alfa (genotipo normal: αα/αα) y que las alfa talasemias son frecuentemente delecionales, se las suele clasificar según el número de genes funcionantes: mutaciones α^+ (-α) o α^0 (--) según que se sintetice una cantidad disminuida o nula, respectivamente, de alfa globina a partir del alelo defectuoso.

-α/αα alfa talasemia mínima.
--/αα o -α/-α alfa talasemia menor.
--/-α enfermedad con hemoglobina H, generalmente no transfusión dependiente.
--/-- hidropesía fetal con hemoglobina Bart's, transfusión dependiente, incompatible con la vida extrauterina sin transfusión.

- Beta talasemia: se debe 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 leve (mínima o menor): defecto monoalélico. Anemia microcítica leve, generalmente asintomática.

Talasemia intermedia: resultante de bases genéticas heterogéneas. Anemia moderada/severa, generalmente no transfusión dependiente.

Talasemia mayor:β^+/β^0, β^0/β^0 etc. Anemia severa, transfusión dependiente.

- Gamma talasemia: genotipos γ^+ o γ^0, con importancia clínica sólo en el feto.
- Delta talasemia: sin importancia clínica.

delta-beta talasemia: anemia leve, microcítica e hipocrómica, clínicamente idéntica a una beta talasemia leve.

gamma-delta-beta talasemia: muy poco frecuente.

Según la severidad del cuadro clínico los sindromas talasémicos se clasifican en leves (mínimos y menores) y severos (transfusión no dependientes y transfusión dependientes) (Tabla 3.3, en la que cada renglón refiere, aproximadamente, un grado progresivo de severidad clínica).

Tabla 3.3. Clasificación de los síndromes talasémicos

Talasemias: clasificación	Alfa talasemia		Beta talasemia
Leve	alfa talasemia mínima alfa talasemia menor	- 1 gen - 2 genes	beta talasemia mínima beta talasemia menor
Transfusión no dependiente	enfermedad con hemoglobina H	- 3 genes	talasemia intermedia
Transfusión dependiente	hidropesía fetal	- 4 genes	talasemia mayor

3.2. Síndromes talasémicos leves

Toda anemia leve francamente microcítica sin evidencia de componente ferropénico debe hacer pensar en un síndrome talasémico leve. Las tablas 3.4 y 9.1 (Guía "Anemia ferropénica en adultos") orientan en el diagnóstico diferencial de las anemias microcíticas hipocrómicas (sin presencia de esquistocitos), todas con Hb y VCM disminuidos.

Tabla 3.4. Síndromes talasémicos leves (pacientes heterocigotas)

Síndrome talasémico	Fenotipo (adulto)			Genotipo	Base molecular	
	VCM	Hb A2	Hb F		Deleción	Mutación
β tal	D	A	N	β^{+} - β^{0}	+	+++
α tal	D	D/N	N	α^{+} - α^{0}	+++	+
δ tal	N	D	N	δ^{+} - δ^{0}	+	++
γ tal	N	N	D	γ^{0}	+	--
δβ tal	D	D	A	$(\delta\beta)^{0}$ - $(^{A}\gamma\delta\beta)^{0}$	+	--
γδβ tal	D	D	D	(LCR $\gamma\delta\beta)^{0}$ - $(LCR)^{0}$	+	--
PHHF (*)	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).

3.2.1. Beta talasemia leve

- La beta talasemia menor es mucho más frecuente que la beta talasemia mínima.
- Descenso leve de valores (Hb y Hto) y franco de índices eritrocíticos (VCM, HCM), en contraposición con la anemia ferropénica de instalación progresiva donde el descenso de valores es paralelo al de índices eritrocíticos.
- Morfología eritrocitaria típica: anisocitosis, microcitosis, hipocromía, ovalocitos (igual que en anemia ferropénica) + 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 beta talasemia leve 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^{+} muy leves (β^{++}) que determinan cuadros clínicos de talasemia mínima con valores e índices eritrocíticos y cuantificación de hemoglobina apenas alterados o incluso en rango normal. Aquí el estudio familiar es fundamental y el diagnóstico definitivo generalmente debe hacerse por estudio de ADN.
- La coexistencia de componente ferropénico puede confundir el diagnóstico de talasemia leve al modificar

la relación entre valores e índices eritrocíticos y disminuir la intensidad del punteado basófilo y/o la elevación de la hemoglobina A2. En este caso primero hay 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 un 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 mínima,
c) delta-beta talasemia (con Hb F aumentada) o
d) alfa talasemia.

- Un valor de hemoglobina A2 más cercano al límite inferior que al superior va a ser sugestivo de alfa talasemia, delta-beta talasemia o componente ferropénico importante.
- 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 HbS, etnia mediterránea) o Hb E (banda en zona de HbA2, etnia del sudeste asiático)
- El estudio de ADN habitualmente no es necesario para la confirmación diagnóstica de una beta talasemia menor típica, pero sí en caso de:
- beta talasemia mínima,
- beta talasemia menor atípica o
- en parejas en las que ambos integrantes tienen diagnóstico de β talasemia leve, como primer paso a un estudio prenatal o preimplante.
- Se debe tener en cuenta que la proporción normal de las hemoglobinas F (Tabla 3.5) y A2 (Tabla 3.6) puede verse alterada en algunas patologías adquiridas.

Tabla 3.5. 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	“
Mola hidatiforme	1 – 10	“
Kala-azar	1 – 8	“
LMC adulto	1 – 12	Menos común
Leucemia aguda	1 – 10	“
Mielfibrosis	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 3.6. Causas de variaciones adquiridas de Hb A2

Disminución	Aumento
Disminución de síntesis cadenas α (sindromes mielodisplásicos) Ferropenia Anemia sideroblástica Hipertiroidismo	Megaloblastosis Hbs inestables

3.2.2. Alfa talasemia leve

- En nuestro medio la alfa talasemia mínima es más frecuente que la alfa talasemia menor.
- La alfa talasemia mínima cursa habitualmente con valores e índices eritrocíticos (principalmente HCM) en rango estrictamente normal o próximos al límite inferior. El paciente con alfa talasemia menor tiene generalmente valores / índices eritrocíticos ligera / francamente por debajo del límite inferior del rango de referencia (hemograma semejante al de un paciente con talasemia beta 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 la HbA2, 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 mínima el estudio familiar va a permitir identificar a otros miembros (uno de los padres, algunos de los hijos) con valores e índices eritrocíticos y hemoglobina A2 similares a los del propósito.
- En caso de alfa talasemia menor el estudio familiar es fundamental para sugerir el patrón de herencia (α^0 heterocigota o α^+ homocigota) y orientar así el estudio de ADN hacia variantes α^0 ($--^{20.5}$ o $--^{Med}$) o α^+ ($\alpha^{3.7}$).
- genotipo α^0 heterocigota: uno de los padres y algunos de los hijos van a compartir el mismo cuadro hematológico. Los demás son normales.
- genotipo α^+ homocigota: ambos padres y todos los hijos van a tener cuadro hematológico más leve que el propósito (talasemia mínima)
- La confirmación diagnóstica pasa ineludiblemente por el estudio de ADN, siendo indispensable al solicitarle el estudio en un paciente con sospecha de α talasemia adjuntar perfil hematimétrico del própósito y familiares directos, etnia y cuantificación de HbA2.

3.2.3. 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.

3.3. 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.

3.3.1. 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 βA/βA)
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 oblaciones. 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 A_2 dentro del rango normal.
En la tabla 3.7 se enumeran las mutaciones más frecuentes en nuestro país.

Tabla 3.7. Mutaciones puntuales en el gen HBB más frecuentes en la población argentina (*)

Mutación	Ubicación	Fenotipo
Codón 39	Exón 2	β0
IVS-1 nt 110	Intrón 1	β+
IVS-1 nt 6	Intrón 1	β+
IVS-1 nt 1	Intrón 1	β0
IVS-2 nt 1	Intrón 2	β0
IVS-2 nt 745	Intrón 2	β+
CD6(-A)	Exón 1	β0

(*) 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.

3.3.2. 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 αα/αα).

Sólo el diagnóstico molecular confirma la existencia de alfa talasemia. La única excepción la constituye la enfermedad por 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 3.1).

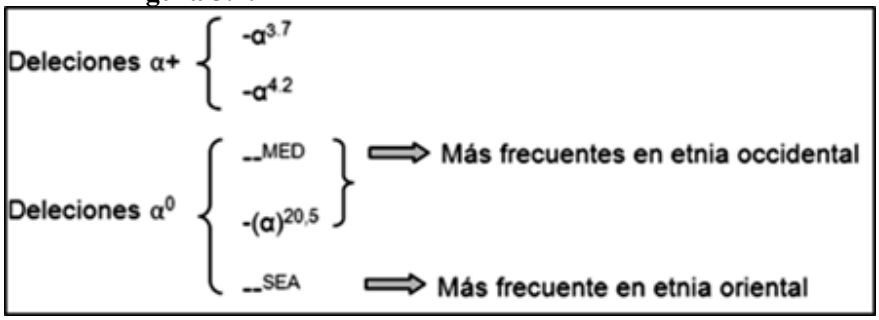
El perfil y frecuencia de mutaciones varía en las distintas poblaciones.

Se clasifican en: (ver figura 8 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 3.1. Mutaciones más frecuentes de α-talasemia



3.3.3 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 Hb H:
   - 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 -(α20.5) 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.

3.4. Conducta postdiagnóstico de talasemia leve en un paciente

3.4.1 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.

3.4.2 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 parejas que tengan 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 (cuadro hematológico muy parecido al del propósito), 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 de ADN para descartar triple α. En caso de que ambos integrantes de una pareja tengan algún tipo de hemoglobinopatía es recomendable su derivación 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). Ejemplo: beta talasemia + beta talasemia = talasemia mayor, beta talasemia + rasgo drepanocítico = anemia drepanocítica. Recordar que en nuestro medio las hemoglobinopatías (talasémicas y estructurales) de cadena beta son más frecuentes que las de cadenas alfa.

Bibliografía

- Kalle Kwaifa I, Lai MI, Md Noor S. Non-deletional alpha thalassaemia: a review. Orphanet J Rare Dis. 2020 Jun 29;15(1):166. PMID: 32600445.
- Musallam KM, Rivella S, Taher AT. Management of Non-Transfusion-Dependent β-Thalassemia (NTDT): The Next 5 Years. Am J Hematol. 2020 Nov 21. PMID: 33219704.
- Cappellini MD, Russo R, Andolfo I, Iolascon A. Inherited microcytic anemias. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020 Dec 4;2020(1):465-470. PMID: 33275715.
- Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β-Thalassemias. N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):727-743. PMID: 33626255.

- Lee JS, Cho SI, Park SS, Seong MW. Molecular basis and diagnosis of thalassemia. Blood Res. 2021 Apr 30;56(S1):S39-S43. PMID: 33935034.
- Grech L, Borg K, Borg J. Novel therapies in Beta-thalassaemia. Br J Clin Pharmacol. 2021 May 18. PMID: 34004015.
- De Simone G, Quattrocchi A, Mancini B, di Masi A, Nervi C, Ascenzi P. Thalassemias: From gene to therapy. Mol Aspects Med. 2021 Oct 11:101028. PMID: 34649720.
- Ali S, Mumtaz S, Shakir HA, Khan M, Tahir HM, Mumtaz S, Mughal TA, Hassan A, Kazmi SAR, Sadia, Irfan M, Khan MA. Current status of beta-thalassemia and its treatment strategies. Mol Genet Genomic Med. 2021 Nov 5:e1788. PMID: 34738740.
- Jaing TH, Chang TY, Chen SH, Lin CW, Wen YC, Chiu CC. Molecular genetics of β-thalassemia: A narrative review. Medicine (Baltimore). 2021 Nov 12;100(45):e27522. PMID: 34766559.
- Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. Lancet. 2022 Jun 18;399(10343):2310-2324. PMID: 35691301.
- Farmakis D, Porter J, Taher A, Domenica Cappellini M, Angastiniotis M, Eleftheriou A. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. Hemasphere. 2022 Jul 29;6(8):e732. PMID: 35928543.
- Shash H. Non-Transfusion-Dependent Thalassemia: A Panoramic Review. Medicina (Kaunas). 2022 Oct 21;58(10):1496. PMID: 36295656.
- Hokland P, Daar S, Khair W, Sheth S, Taher AT, Torti L, Hantaweepant C, Rund D. Thalassaemia-A global view. Br J Haematol. 2023 Feb 17. PMID: 36799486.

Síndromes talasémicos severos

4. Síndromes talasémicos severos

4.1 Talasemia intermedia
- 4.1.1. Fisiopatología
- 4.1.2. Clínica
- 4.1.3 Complicaciones de la TI
- 4.1.4 Recomendaciones para el manejo de la TI
- 4.1.4.1 Terapia transfusional
- 4.1.4.2 Esplenectomía
- 4.1.4.3 Tratamiento quelante de hierro
- 4.1.4.4 Hidroxiurea en el tratamiento de la TI
- 4.1.4.5 Trasplante de médula ósea

4.2 Talasemia mayor

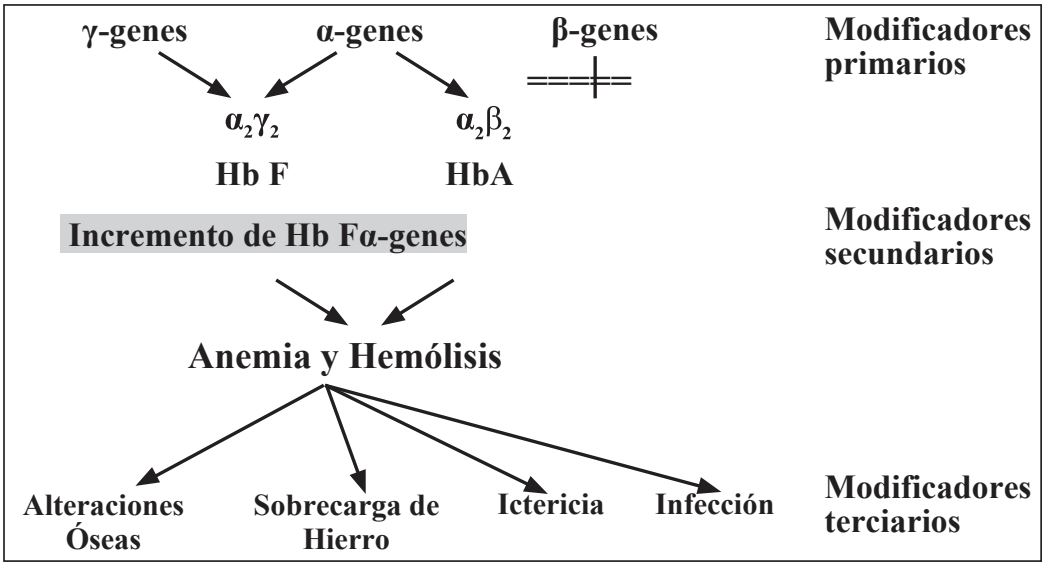
4.1 Talasemia intermedia (TI)

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 4.1).
- 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 4.1. Factores que afectan la gravedad y las complicaciones de la β-talasemia.



4.1.1. 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.

4.1.2. 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 4.1). 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 4.2).

Tabla 4.1. Claves útiles para diferenciar entre talasemia mayor y talasemia intermedia

Mayor probabilidad de:	Talasemia mayor	Talasemia intermedia
Clínica Edad del diagnóstico Hepato/esplenomegalia	Temprano (<2 años) Severa	Más tardío (>2 años) Moderada a severa
Laboratorio Hb (g/dl) Hb F (%) Hb A2 (%)	 Generalmente < 7 >50 <4	 8-10 10–50 (puede ser hasta 100%) >4
Estudio familiar Padres	Ambos portadores de β talasemia ↑Hb A_2	Uno o ambos portadores: ⌐ de β talasemia ↑ Hb A2 ⌐ Hb A2 límite

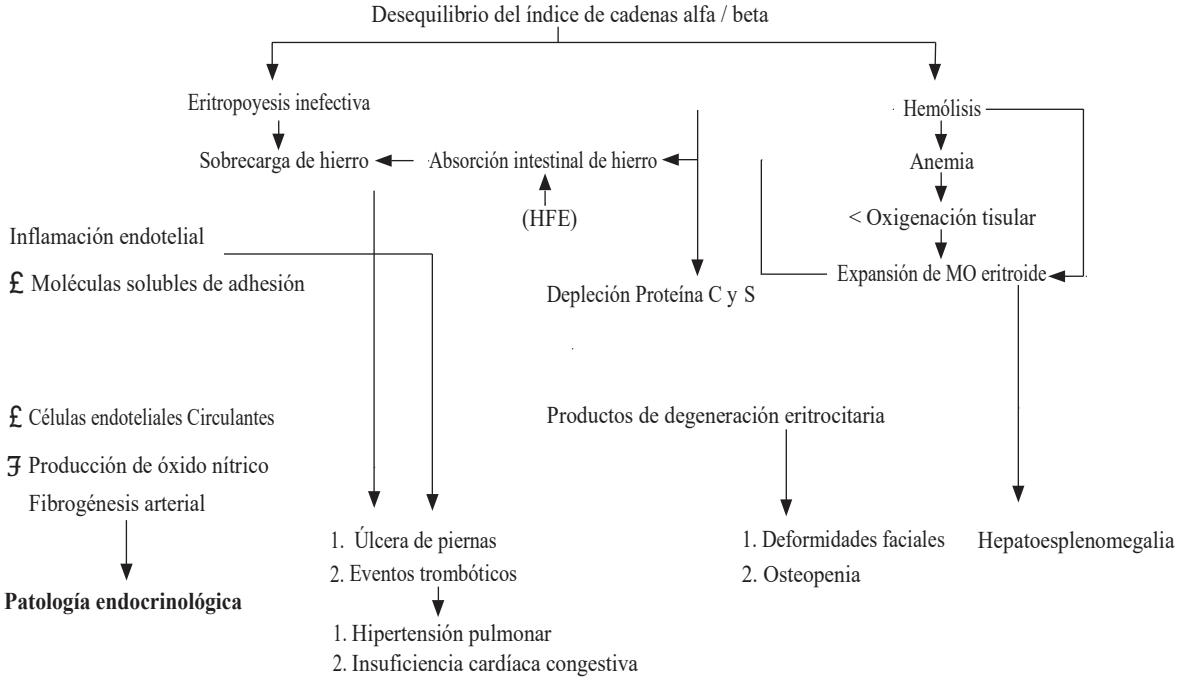
Tabla 4.2. Diferencias clínicas entre talasemia mayor e intermedia.

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

4.1.3 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 4.2)

Figura 4.2. 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, en 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 hematopoyéticos 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 hidroxiurea. 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 sobreelevados 1 a 2 h diarias o dormir con el extremo de la cama sobreelevado, 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 hidroxiurea 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.

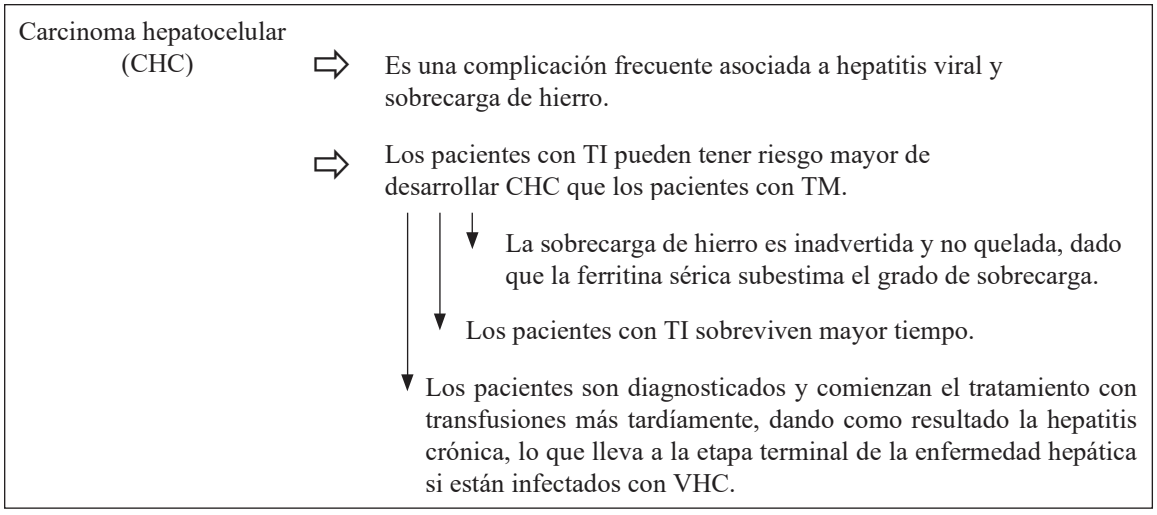
Hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva

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 4.3)

Figura 4.3. Carcinoma hepatocelular en TI



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.

4.1.4 Recomendaciones para el manejo de la TI

4.1.4.1 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 < $1x10^6$ 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.

4.1.4.2 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 antihaemophilus 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.

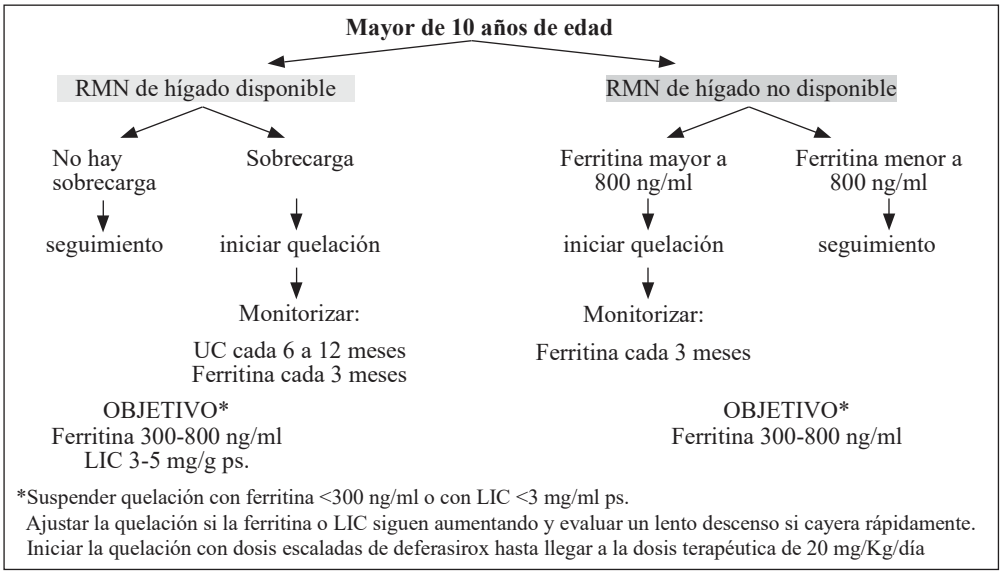
- deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos hasta los 18 años y en adultos un mínimo de 5 años: penicilina oral ,125 mg dos veces al día para los niños menores de dos años, y 250 mg dos veces al día para los niños de dos años o más.

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

4.1.4.3 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 4.4).

Figura 4.4. Algoritmo propuesto para la evaluación de la sobrecarga de hierro y el tratamiento quelante en TI



4.1.4.4 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.

4.1.4.5 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 sobrevida previsto del paciente trasplantado. Esto es particularmente relevante en pacientes con talasemia intermedia, especialmente en aquéllos 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

4.2 Talasemia mayor (ver referencia Guía Internacional)

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

Otras terapias aprobadas para pacientes con talasemias

Dirigido a la eritropoyesis ineficaz:

Luspatercept

Luspatercept (ACE-536) es una proteína de fusión recombinante que se une a ligandos específicos de la superfamilia TGF-β y mejora maduración eritroide. Es la terapia aprobada más recientemente por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), Medicamentos Europeos (EMA) y Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT] (07-02-2023) para pacientes con Talasemia dependiente de Transfusiones (TDT).

La aprobación de luspatercept se basó en los resultados del ensayo BELIEVE fase 3, que mostró que el luspatercept subcutáneo logró una reducción de la carga transfusional de al menos un 33% desde el inicio durante las semanas 13 a 24 más una reducción de al menos 2 unidades de glóbulos rojos durante un intervalo de 12 semanas en un número significativamente mayor de pacientes que en el placebo (21,4 % frente a 4,5 %); el porcentaje de pacientes con una reducción en la carga transfusional de al menos 33% durante cualquier intervalo de 12 semanas también fue mayor con luspatercept (70,5% versus 29.5%). Observándose una mejor respuesta en pacientes con fenotipos no-β0/β0.

Eventos adversos más comunes con luspatercept en comparación con placebo incluyó dolor óseo, artralgia, mareos, hipertensión e hiperuricemia. Hipertensión desarrollada en el 10,7% y eventos tromboembólicos en el 3,6% de los pacientes.

Se esperan datos sobre el uso a largo plazo de luspatercept, y se espera su uso en la población pediátrica.

Recomendaciones

- Luspatercept se puede considerar para pacientes que requieren transfusiones regulares de glóbulos rojos, ≥18 años de edad.
- La dosis inicial recomendada de luspatercept es de 1 mg/kg una vez cada 3 semanas por inyección subcutánea.
- Si el nivel de hemoglobina anterior a la dosis es ≥11,5 g/dL y no se ve afectado por transfusión reciente, considere retrasar la dosificación de luspatercept hasta que el nivel sea ≤11 g/dL.
- Antes de la administración de luspatercept, nivel de hemoglobina y pruebas de función hepática deben ser monitoreados para asegurar dosificación y metabolismo del medicamento.
- Si un paciente TDT no logra una reducción en la transfusión de glóbulos rojos después de al menos 2 dosis consecutivas (6 semanas) con dosis inicial de 1 mg/kg, aumentar la dosis de luspatercept a 1,25 mg/kg.
- Si un paciente experimentó una respuesta seguida de una falta o pérdida de respuesta a luspatercept, considere iniciar una búsqueda de factores causales.
- Luspatercept debe suspenderse si un paciente no experimenta una disminución en la carga de transfusión después de 9 semanas de tratamiento (administración de 3 dosis) a la dosis máxima o si se produce una toxicidad inaceptable en cualquier momento.
- Es importante realizar un seguimiento de cualquier paciente TDT que reciba luspatercept para signos y síntomas de eventos tromboembólicos e iniciar el tratamiento en consecuencia.
- La presión arterial debe controlarse antes de cada administración de luspatercept.

- Dado que actualmente no hay datos disponibles sobre el uso de luspatercept en mujeres embarazadas, todas las mujeres embarazadas deben ser advertidas de el riesgo potencial para el feto.
- La seguridad y eficacia de luspatercept en pacientes pediátricos aún no se ha establecido y su uso en pacientes pediátricos por lo tanto, actualmente no se recomienda.

Ver Thalassaemia International Federation.

Terapia génica

Lentiglobin (lovotibeglogeneautotemcel)

Esta terapia consiste en el trasplante autólogo de células hematopoyéticas del paciente, transducidas ex vivo, por un vector lentiviral que codifica para un gen de β-globina modificado. Al introducirse estas células modificadas en el individuo, se produce una hemoglobina denominada HbAT87Q (denominada así por una sustitución aminoacídica T87Q).

El tratamiento consiste en la movilización y recolección de células madre hematopoyéticas del paciente, y posterior régimen de acondicionamiento con busulfán. Transducción de las células madre del paciente ex vivo con el lentivirus albergando el gen deseado, y posterior reintroducción de las células modificadas al paciente.

Se demostró que, con una única infusión, se observó independencia transfusional en casi todos los pacientes con talasemia transfusión dependiente con genotipos no-β0/β0, así como corrección de parámetros de diseritropoyesis. El efecto fue menor en pacientes con genotipos β0/β0, aunque todos demostraron una disminución del requerimiento transfusional.

Como efectos adversos se observaron aquellos relacionados con el régimen mieloablativo, incluyendo como efecto adverso grave enfermedad veno-oclusiva.

El riesgo de mielodisplasia o transformación neoplásica, por integración genómica en sitios no deseados, constituye una de las preocupaciones fundamentales al momento de realizar cualquier terapia génica, y continúan los ensayos clínicos a largo plazo para evaluar la seguridad de estos tratamientos.No disponible en Argentina.

CRISPR-Cas9

El CRISPR-Cas9 se adaptó de un sistema de edición del genoma natural que usan las bacterias frente a las infecciones virales. Las bacterias, al ser infectadas por un virus, capturan pequeños fragmentos del ADN de éstos y los insertan en su propio ADN en un patrón particular denominado CRISP (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente interespaciadas). Ante una nueva infección por el virus, las bacterias reconocen a su atacante, y activan una serie de endonucleasas (Cas9), que terminan clivando el ADN viral.

En la terapia génica por tecnología CRISPR-Cas9 lo que se busca es realizar una edición génica. Para esto, se introduce un ARN guía unido a la endonucleasa (Cas9). Este ARN guía se una a una secuencia específica deseada del ADN, y favorece que la endonucleasa clive el ADN en ese sitio específico. Posteriormente, se puede introducir una secuencia específica de ADN deseado utilizando la maquinaria propia de reparación del ADN celular.

Actualmente, esta edición genética está dirigida contra el enhancer específico eritroide del gen *BCL11A*. Recordemos que el BCL11A es un factor de transcripción que reprime la expresión de la γ-globina en células eritroides.

Por el momento, están publicados los resultados de una sola paciente con talasemia transfusión dependiente. Hay 45 participantes más en estudio. El aumento de la hemoglobina fetal favoreció la independencia transfusional en esta paciente tratada mediante esta tecnología.

Muchos otros targets para la terapia génica están siendo estudiados, y se considera que esta terapia, de forma individualizada, puede ser el futuro de la cura de mucha de estas enfermedades monogénicas.

No disponible en Arentina.

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.
- Harteveld 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.
- Harteveld CL, Higgs DR. Alpha-thalassaemia. Orphanet J Rare Dis. 2010 (5)5-13.
- Khaled M. Musallam, Maria D Cappellini and Ali T Taherb. 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.
- Taher, Ali. Cappellini, MD. Kattamis, A. et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in non-transfusion-dependent β-talassemia (BEYOND): a phase 2, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet Haematol. 2022;Oct;9(10):e733-e744.
- Dighriri, I. Alrabghi, K. Sulaiman, D. et al. Efficacy and Safety of Luspatercept in the treatment of β-talassemia: a systematic review. Cureus. 2022 Nov;14(11):e31570.
- Cappellini, MD. Taher, A. The use of luspatercept for thalassemia in adults. Blood Adv. 2021 Jan 12;5(1):326-333.
- Thompson, A. Walters, M. Kwiatkowski, J. et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent β-talassemia. NEJM 2018 Apr 19;378(16);1479-1493.
- Locatelli, F. Thomspon, A. Kwiatkowski, J. et al. Betibeglogeneautotemcel gene therapy for β0/β0genotype β-talassemia. NEJM 2022 Feb 3;386(5):415-427.
- Frangoul, Altshuler, D. Cappellini, MD. Et al. CRISPR-Cas9 gene editingforsicklecelldisease and β-talassemia. NEJM. 2021 Jan 21;384(3);252-260.

Membranopatías

Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

5. Membranopatías

5.1 Introducción a las anemias hemolíticas. Generalidades
5.2 Esferocitosis hereditaria

5.1 Introducción a las 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 5.1).

Tabla 5.1. 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

Extracorpusculares (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".

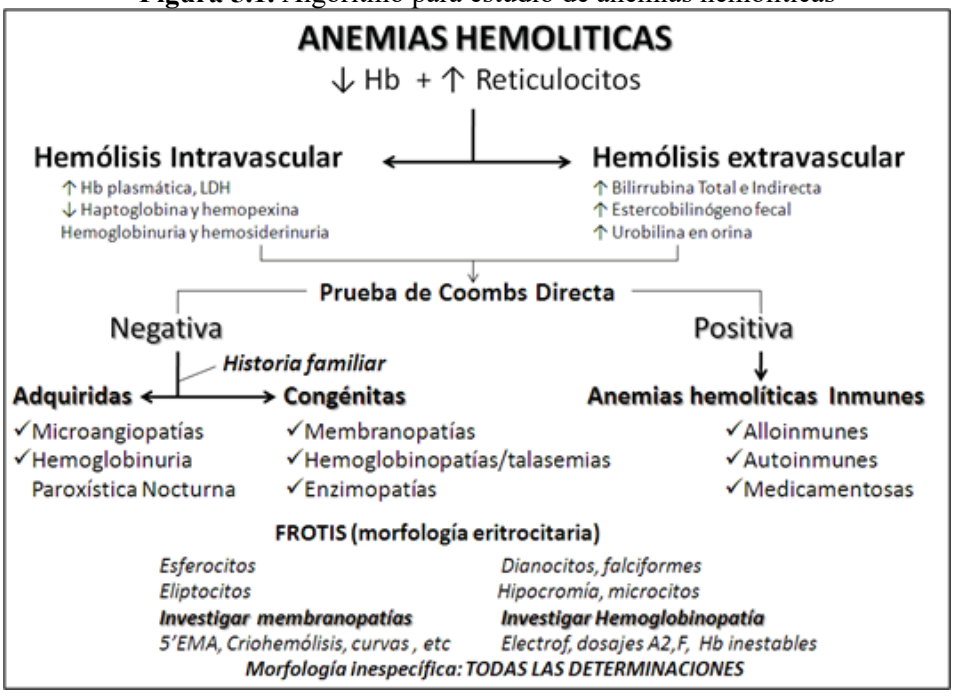
b) Pruebas generales de laboratorio
Los estudios que sirven para demostrar la existencia de un proceso hemolítico son el hemograma con recuento reticulocitario, observación del extendido de sangre periférica y las pruebas indicativas de hemólisis intra y extravascular (ver listado de pruebas de laboratorio).

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 5.1 se muestra el algoritmo de estudio recomendado.

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.

Figura 5.1. Algoritmo para estudio de anemias hemoliticas



5.2 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.

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 esferocitos 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.

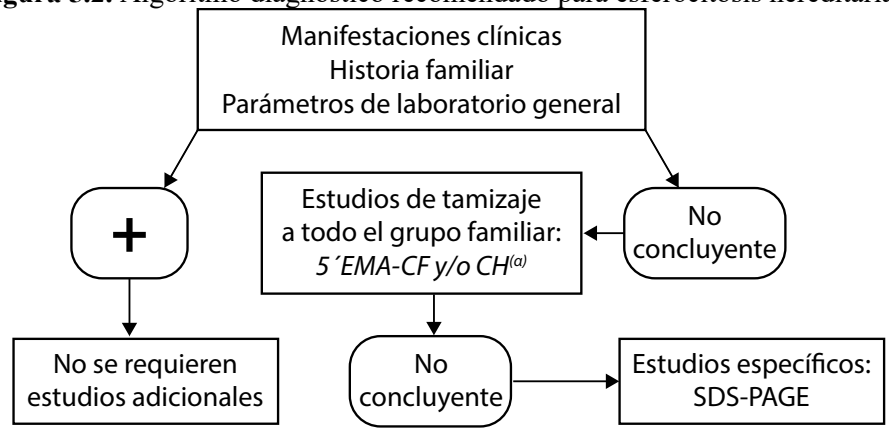
Problemas diagnósticos provocados por la coexistencia de ESH con otras anemias

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 5.2).

Figura 5.2. Algoritmo diagnóstico recomendado para esferocitosis hereditaria3,4



(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 ± 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 co-herencia 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 cardiaca 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 cardiaca: si el paciente con ESH presenta además algún trastorno cardiaco, la anemia crónica que padece puede hacer empeorar su insuficiencia cardiaca. 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, ulceras 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-esplenecto-

mía 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 meningoco. 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, Cortelezzi 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, Schvartzman 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.

Enzimopatías

Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

6 Enzimopatías

6.1 Generalidades
6.2 Deficiencia de G6PD
6.3 Deficiencia de PK
6.4 Otras deficiencias enzimáticas

6.1 Generalidades

- 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 queratocitos ("*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

6.2 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 descripto más de 400 variantes de la enzima que derivan de más de 150 mutaciones descriptas 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.

Epidemiologia

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 hemolisis 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 6.1).

Tabla 6.1. 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, Seatle	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 descriptos 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 descriptas previamente: *Human Gene Mutation Database* (HGMD) y G6PD-MutDB. Para el caso de variantes de secuencia no descriptas 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 (Tabla 6.2).
- 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 hemolisis persistente (hemoglobinuria): transfundir
  Con Hb entre 7 y 9 g/dL: control clínico estricto
- Suplementar con acido fólico.
- Esplenectomía en caso de esplenomegalia importante que provoque trastornos mecánicos, hiperesplenismo, o anemia severa con alto requerimiento transfusional.

Tabla 6.2. 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/

6.3 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 heterocigotos 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, ulceras 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.

6.4 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 6.3 se muestran algunas características de estas deficiencias poco frecuentes.
La esplenectomía en general lleva a algún grado de mejoría de la anemia.

Tabla 6.3. 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			
Triosafosfato isomerasa (TPI)	Rara	AR	Si	Habitual (1)		Trastorno generalizado. Es la más grave
Fosfogliceratokinasa (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 Cromosome 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.

Anemias en el período neonatal

Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

7 Anemias en periodo neonatal
7.1 Clasificación
7.2 Metodología de estudio
7.3 Anemias secundarias a hemorragia
7.3.1 Hemorragia oculta antes de nacer
7.3.2 Accidentes obstétricos y malformaciones de la placenta o del cordón
7.3.3 Hemorragia interna
7.3.4 Pérdida sanguínea iatrogénica
7.4 Anemias hemolíticas
7.4.1 Hereditarias
7.4.2 Adquiridas
7.5 Anemias por defecto de síntesis eritrocitaria
7.6 Anemia del prematuro (AP)

7. 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 1.1 (Generalidades).

7.1 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 7.1).

Tabla 7.1. 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
        - Piruvatokinasa
        - 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
      - Picnocitosis 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

7.2 Metodología de estudio

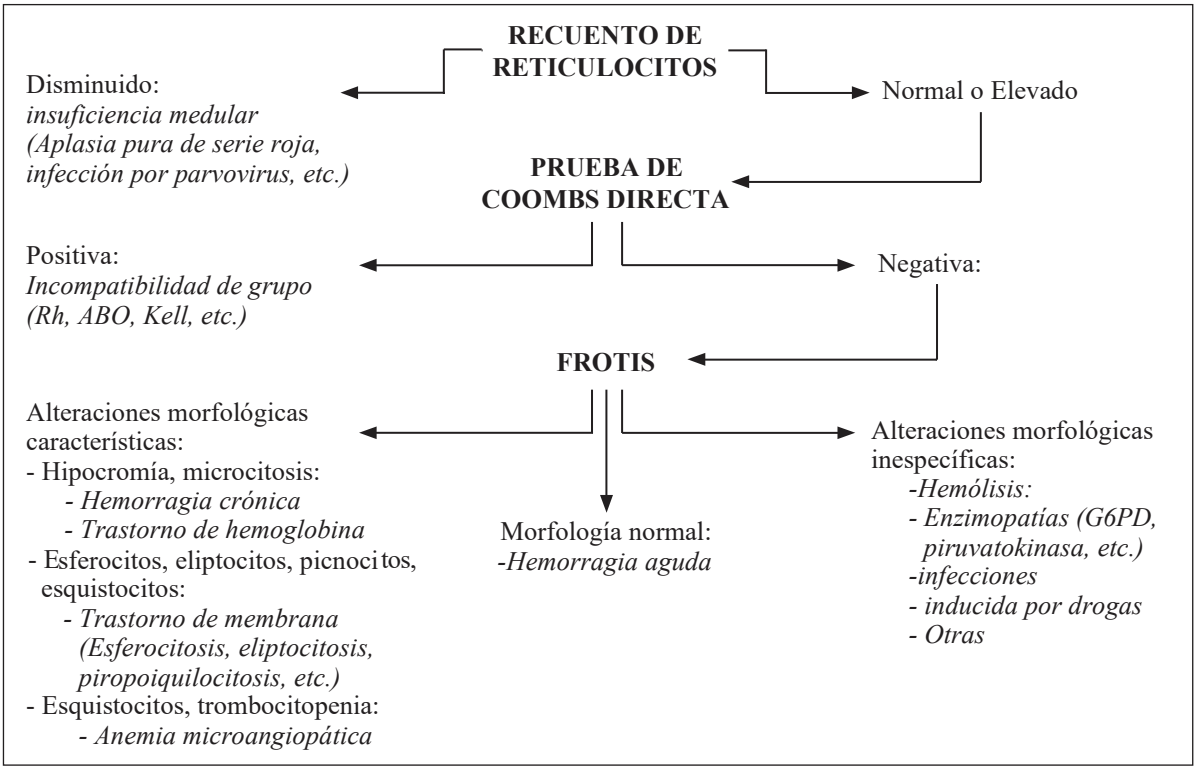
Frente a un recién nacido anémico se debe tratar de desarrollar un plan diagnóstico lo más simple y completo posible, de acuerdo a la siguiente metodología.

- 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, malforma-

ciones 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 isoinmunización 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 7.1, permiten llegar rápidamente a un diagnóstico presuntivo, el cual deberá posteriormente ser confirmado mediante la realización de las pruebas específicas.

Figura 7.1. Algoritmo diagnóstico de pruebas de laboratorio.



7.3 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 7.1).

7.3.1 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 acida 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%.

7.3.2 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).

7.3.3 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).

7.3.4 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.

7.4 Anemias hemolíticas

7.4.1 Hereditarias

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

7.4.2 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 isoinmunización 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 7.2). 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 7.3).

Tabla 7.2. 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%	*Hydrops fetalis.* 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 desplasmatizados

Tabla 7.3. 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 deque 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 paraEHRN-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 2ª y 6ª 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 acido 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.

Picnocitosis infantil: los picnocitos en condiciones normales no conforman más del 2% de los eritrocitos de un recién nacido. La picnocitosis infantil es una anemia hemolítica de intensidad variable, con hiperbilirrubinemia y gran cantidad de picnocitos 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 picnocitos, 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 picnocitos también pueden estar presentes en casos de eliptocitosis hereditaria, déficit de G6PD o piruvatokinasa 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.

7.5 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 diagnostico 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.

7.6 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 7.2). 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 7.4.

Figura 7.2. 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.

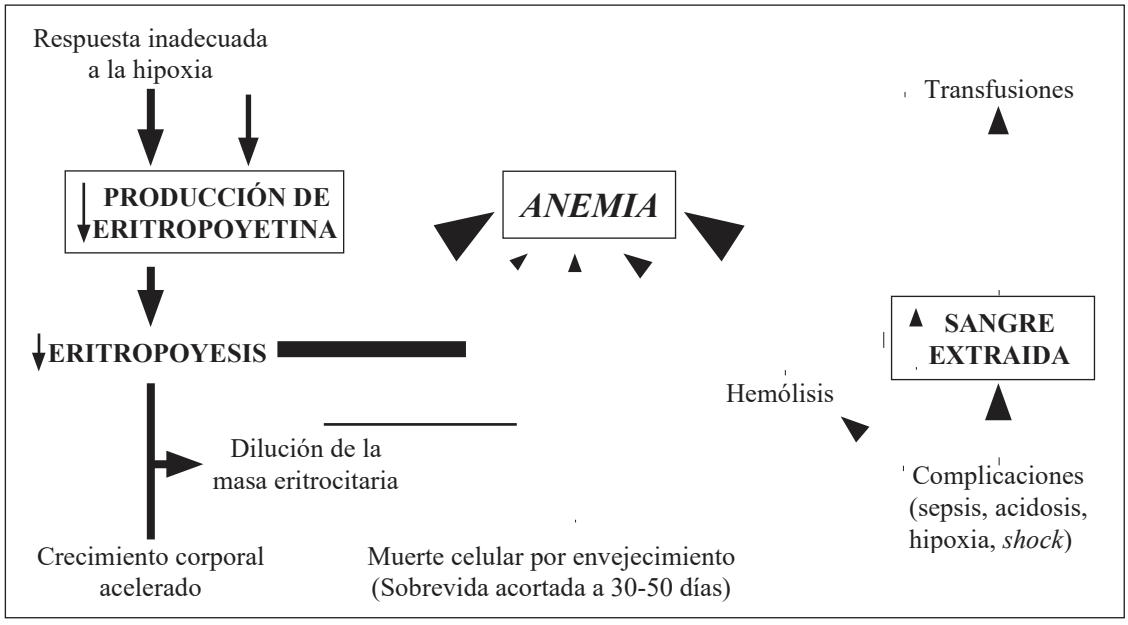


Tabla 7.4. Esquemas de tratamiento con eritropoyetina recombinante.

- 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, Schvartzman 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,CrispRL(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.

Anemias en Pediatría

Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

8. Anemias en Pediatría
   8.1 Anemia ferropénica en pediatría
   8.2 Anemias microcíticas hipocrómicas en pediatría: guía de diagnóstico diferencial

8.1. 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 8.1). 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 8.1). 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 8.1. Prevalencia de anemia en la población mundial por grupo poblacional.

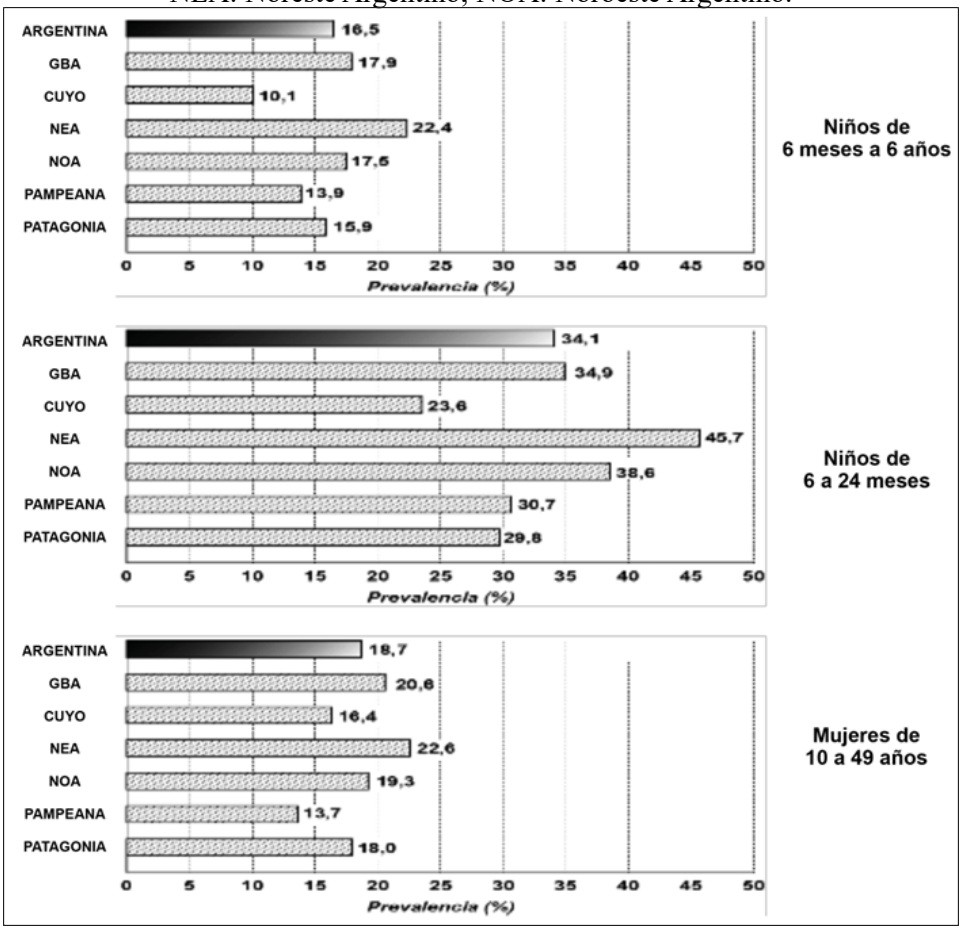
Grupo poblacional	Prevalencia (%) (media ± DS)	Población afectada (millones) (media ± DS)
Niños - edad prescolar	47,4 ± 0,85	293 ± 5,0
Niños - edad escolar	25,4 ± 2,75	305 ± 33,2
Mujeres embarazadas	41,8 ± 0,95	56 ± 1,2
Mujeres en edad fértil	30,2 ± 0,72	468 ± 11,2
Hombres	12,7 ± 2,15	260 ± 42,5
Ancianos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

Figura 8.1. Prevalencia de anemia en Argentina a distintas edades. GBA: Gran Buenos Aires; NEA: Noreste Argentino; NOA: Noroeste Argentino.



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 8.2). 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 8.3 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.

Figura 8.2. Absorción de hierro de distintos alimentos.

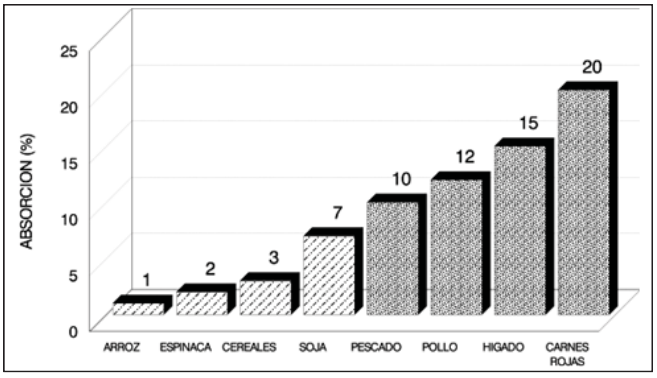
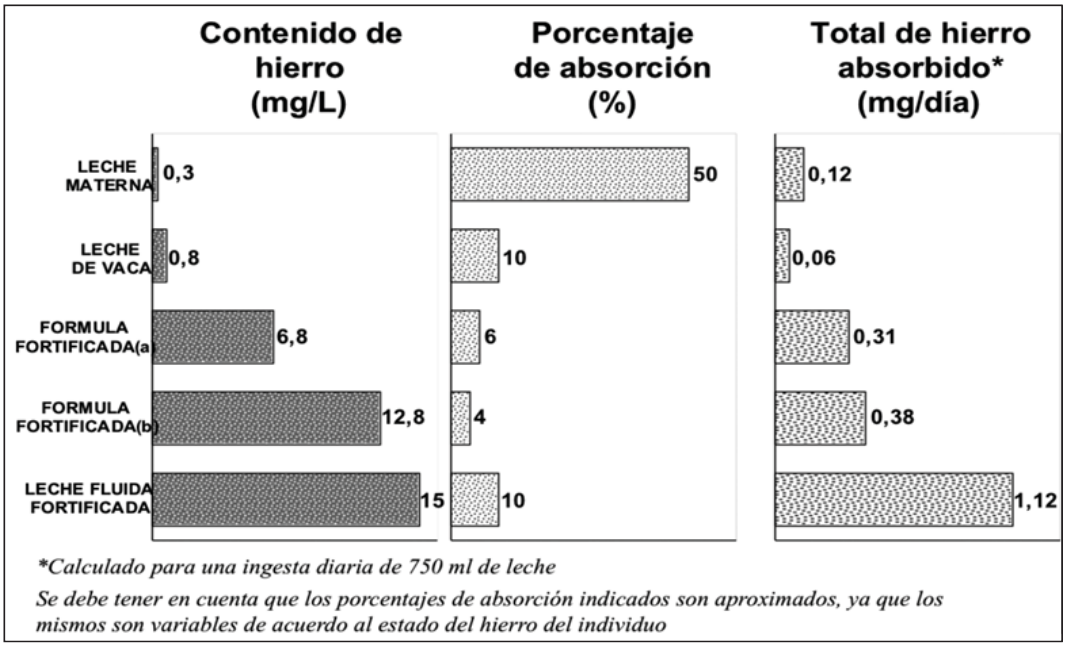


Figura 8.3. Biodisponibilidad del hierro en distintas leches.



En la tabla 8.2 se muestran valores promedio de requerimientos e ingesta a distintas edades.

Tabla 8.2. 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%

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.

En la tabla 8.3 se muestran los requerimientos diarios mínimos actualmente recomendados.
En la tabla 8.4 se enumeran las causas de deficiencia de hierro.

Tabla 8.3. 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

Tabla 8.4. Causas de anemia ferropénica

A) Absorción insuficiente
- Ingesta dietética insuficiente o inadecuada
- Por causas socioeconómicas
- Por causas personales (bulimia/anorexia, etc.)
- Síndrome de malabsorción
- Enfermedad celíaca
- Resección intestinal
- Otras patologías de tubo digestivo

B) Pérdidas aumentadas
- Evidentes
- Parasitosis intestinales (uncinariasis)
- Perdidas menstruales excesivas
- Epistaxis reiteradas
- Hemorragias digestivas
- Pérdidas de sangre por otros órganos
- Hemorragias perinatales (placenta previa, desprendimiento normoplacentario, etc.)
- Ocultas
- Parasitosis intestinales (uncinariasis)
- Patologías de tubo digestivo (reflujo, gastritis, úlcera, pólipos, divertículos, etc.) o de riñón.

C) Depósitos disminuidos
- Prematuros
- Gemelares
- Hemorragia intrauterina (transfusión feto-materna o gemelo-gemelar)

D) Aumento de requerimientos
- Crecimiento acelerado
- Lactantes
- Adolescentes
- Embarazo

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 8.5). 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 8.5. Sintomatología de la anemia

► Síntomas generales
• Palidez de piel y mucosas
• Decaimiento
• Anorexia
► Manifestaciones circulatorias
• Taquicardia
• Hipotensión arterial
► Manifestaciones neuromusculares
• Cefalea
• Sensación de mareo y vértigo
• Visión nublada
• Disminución de la capacidad de concentración
• Cansancio precoz
• Dolor muscular
► Manifestaciones respiratorias
• Disnea
► Otras manifestaciones
• 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 8.6).

Tabla 8.6. Manifestaciones no hematológicas de la deficiencia de hierro.

► Trastornos en los cuales la deficiencia de hierro como factor causal está confirmada
• 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
• 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 8.7.
    - 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 8.8 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 8.9); 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 ≥2%) a los 5–10 días u observando un aumento de hemoglobina ≥1 g/dL a los 30 días.

Tabla 8.7. 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 Varón	 85 (78) 84 (77)
15 a 17 años Mujer Varón	 87 (79) 86 (78)
Adulto Mujer Varón	 90 (80) 90 (80)

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

Tabla 8.8. 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 8.9. 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 teórica [g/dL] – Hb real [g/dL])/100 x volemia (ml) x 3,4 x 1,5 = mg de hierro 3,4: factor de conversión de g de hemoglobina a mg de hierro

  1,5: hierro de depósitos

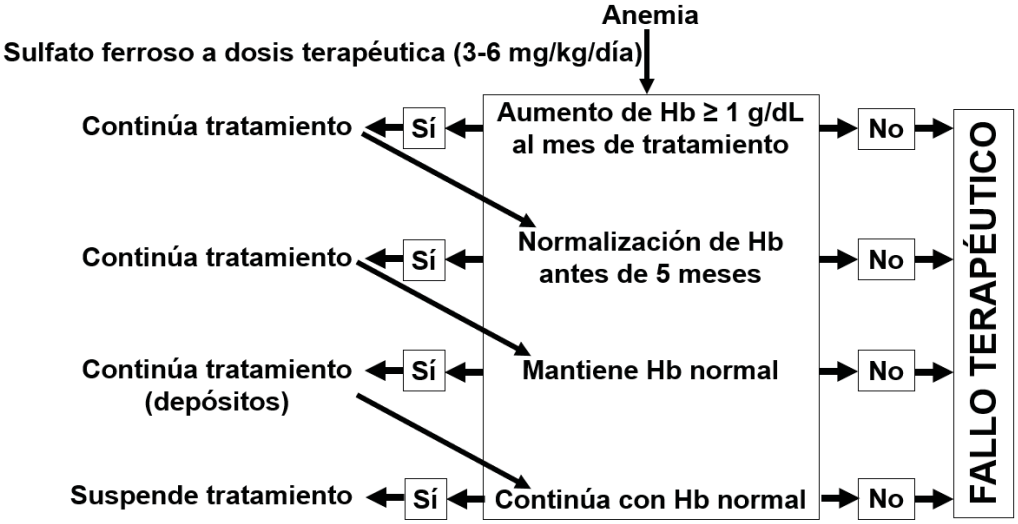
En caso de utilizar la vía intramuscular, la cantidad total de mg de hierro resultante debe fraccionarse en dosis que no excedan de 1,5 mg/kg/día, a administrarse cada 2-3 días. El preparado recomendado para administración intramuscular es el hierro dextrano.

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 4).

Figura 8.4. 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, prematurez,

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 8.5).

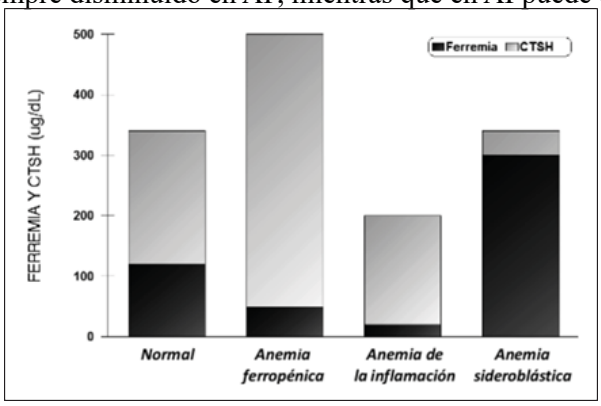
C) Transfusión de sangre

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 8.5. 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 8.10.

- 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 8.10. 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, Sijmes MA. Percentile curves for hemoglobin and red cell volume in infancy and childhhod. 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 ofumbilical 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.

8.2 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 8.11). La causa más frecuente en nuestro país es la deficiencia de hierro, que es desarrollada por separado (ver Anemia ferropénica)

Tabla 8.11. Anemias microcíticas.

- ► Trastornos del hierro
  - • Adquiridos
    - - Deficiencia: anemia ferropénica
    - - Mala utilización: anemia de la inflamación
  - • Hereditarios
    - - IRIDA(a)
    - - Anemias sideroblásticas
    - - Hipotransferrinemia
    - - Trastornos del DMT1(b)
    - - Aceruloplasminemia
- ► Trastornos de la hemoglobina
  - • 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 8.12 se muestran las patologías más conocidas actualmente. En esta Guía nos referiremos sólo a aquéllas que se manifiestan con anemia microcítica.

Tabla 8.12. 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 descripta en 1981. Es causada por una sobrexpresión 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, dismorfismo 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 sobrexpresión (Tabla 8.13).

Tabla 8.13. Trastornos de la hemoglobina.

	Cantidad Hb sintetizada	Estructura primaria
Talasemia	↓o ausente	N
Hb estructural	N	A
Hb talasémica	↓	A
Síndrome de sobrexpresión	↑	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 8.6).

Las principales características de los distintos cuadros clínicos se muestran en la tabla 8.14.

Figura 8.6. Correlación general entre genotipo y fenotipo en β-talasemia. El cuadro clínico dependerá de la/s mutación/es de base y otros modificadores.

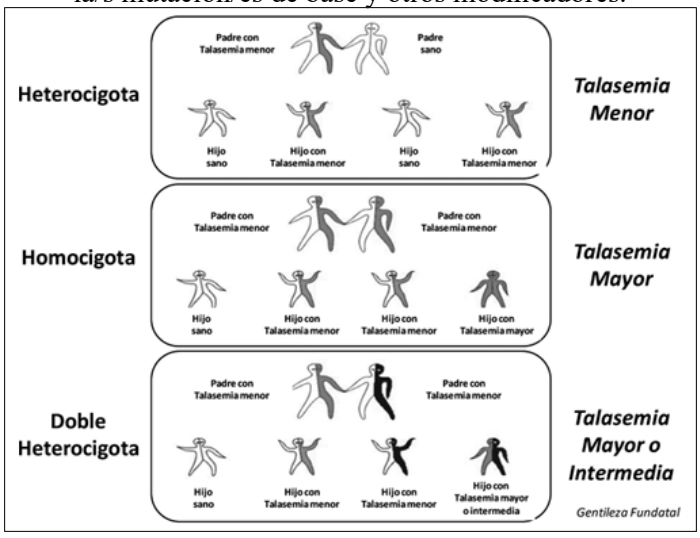
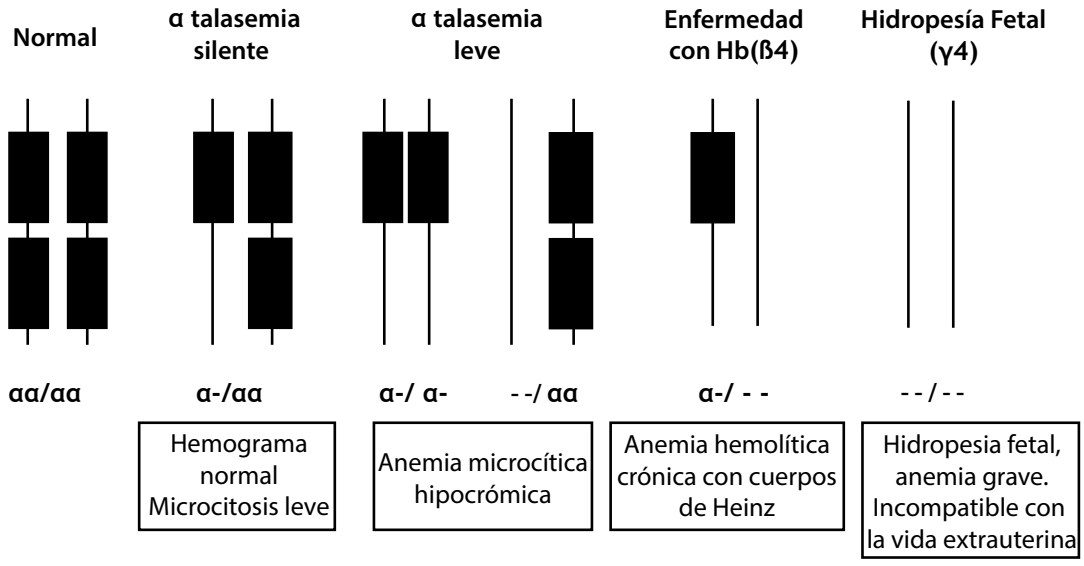


Tabla 8.14. Cuadros clínicos (fenotipos) de β-talasemia

► 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 8.7). 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 8.7. Correlación entre genotipos delecionales y fenotipos en α-talasemias



Hemoglobinopatías estructurales

Las hemoglobinas anormales con trascendencia clínica se muestran en la tabla 8.15. Para el diagnóstico diferencial de anemias microcíticas sólo se deben considerar aquéllas que se expresan con fenotipo talasémico.

Tabla 8.15. Hemoglobinopatías estructurales de importancia clínica.

- ► Síndromes por hemoglobina S
  - • Heterocigota
  - • Homocigota
  - • Doble heterocigota con otra hemoglobinopatía
- ► Hemoglobinas inestables
  - • Anemia congénita con cuerpos de Heinz
- ► Hemoglobinas con afinidad anormal por el oxígeno
  - • Alta afinidad: eritrocitosis familiar
  - • Baja afinidad: cianosis familiar
- ► Hemoglobinas M
  - • Cianosis familiar
- ► Hemoglobinopatías talasémicas
  - • 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 diagnostico 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 8.16 se muestran los diagnósticos diferenciales de anemias microcíticas según los resultados de los distintos métodos utilizables.

Tabla 8.16. Diagnóstico diferencial de anemias microcíticas

Estudio	Anemia ferropénica	Anemia de la inflama-ción	Beta talasemia heteroci-gota	Alfa talasemia	Anemia sidero-blástica	IRIDA*	Anemia dela 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 A2	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: Haemogobinopathy 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: Haemogobinopathy 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 TMPRSS6 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, Tho- mas 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.
- 15. 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.

Anemia ferropénica en adultos

Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

9. 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.

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

Estadificación

- 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 sín- tesis 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.

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 avidez 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

La tabla 9.1 orienta en el diagnóstico diferencial de las anemias microcíticas hipocrómicas (o sea por defectos en la síntesis de hemoglobina, descartadas las anemas microcíticas no hipocrómicas con presencia de esquistocitos). Las distintas patologías (todas con Hb y VCM disminuidos por definición) están agrupadas según qué componente de la hemoglobina es el afectado: hierro (causas adquridas y hereditarias), protoporirina IX o globina. Los diagnósticos diferenciales más comunes son la anemia de los procesos inflamatorios y las talasemias leves.

Anemia de los procesos inflamatorios
- 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 leve
- 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.

Tabla 9.1. Diagnóstico diferencial de anemias microcíticas (modificada de Cappellini 2020)

Causa	Gen	Herencia	Hb	VCM	GR	Reticulocitos	Ferremia	% Sat Tf	Ferritina	PPE	Hepcidina	Resp. a Fe oral	Resp. a Fe EV	Tratamiento sugerido
AF	—	—	↓-↓↓↓	↓-↓↓↓	↓↓	↓	↓-↓↓↓	↓↓	↓	=↑	↓	Si	Si	Fe oral
API	—	—	↓	↓	↓	↓=↑	↓	=	=↑	=	↑	Imprecible	Imprecible	Etiológico (EPO, Fe EV)
IRIDA	*TMPRSS6*	AR	↓-↓↓	↓↓	↓↓	↓	↓↓-↓↓↓	↓↓-↓↓↓	↓=↑	↑↑	↑↑	No	Sí (transitorio)	—
Enf x Fp	*SLC40A1*	AD	=↓	=↓		↓	↓	↓=↑	↑↑	-	↑↓	NO	NO	Quelación Fe
A-Cp	*CP*	AR	↓	↓	↓	↓	↓↓	↓		=	-	NO	NO	Zn Quelación Fe
HypoTf	*TF*	AR	↓	↓↓	↓	↓	↓↓↓	100%	=↑	=	↓	NO	NO	Plasma, apoTf
STEAP3	*STEAP3*	AD	↓↓	↓	↓	↓	↑	↑↑	↑	=	↑	—	—	—
DMT1	*SLC11A2*	AR	↓↓	↓↓↓	↓	↓	↑	↑↑	↑	↑	↑	NO	NO	EPO
S1	*ALAS2*	X	↓	↓	↓	↓	↑	↑	=↑	=↓	-	NO	NO	Vitamina B6
AS2	*SLC25A38*	AR	↓↓	↓	↓	↓	↑	↑	=↑	=	-	NO	NO	—
AS3A	*GLRX5*	AR	↓-↓↓↓	↓↓	↓	↓	↑	↑	=↑	=	-	NO	NO	Quelación Fe
ASA/T	*ABCB7*	X	↓	↓	↓	↓	↑	↑	=↑	=↓	-	NO	NO	Vitamina B6
PPE PPE-X	*FECH/ ALAS2*	AR/X	↓	↓↓	↓	↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↑↑	-	NO	NO	β-caroteno
Talasem. leve	*HBB HBA1-2*	AD	↓	↓↓↓	↑	=↑	=	=	=	=	-	NO	NO	—
Talasem. mayor	*HBB*	AR	↓↓↓	↓↓↓	↓↓	↑	↑↑	↑↑	↑↑					Tf, quelación, TPH

AF: anemia ferropénica; API: anemia de los procesos inflamatorios; IRIDA: anemia ferropénica refractaria al hierro; Enf x Fp: enfermedad por ferroportina; A-Cp: aceruloplaminemia; HypoTf: hipotransferrinemia; STEAP3: deficiencia de STEAP2; DMT1: deficiencia del transportador de metales divalentes-1; AS1: anemia sideroblástica hereditaria ligada al X; AS2: anemia sideroblástica hereditaria por defectos en el transportador de glicina; AS3: anemia sideroblástica hereditaria por defectos en la glutarredoxina; ASA/T: anemia sideroblástica hereditaria ligada al X con ataxia; PPE: protoporfiria eritropoyética recesiva; PPE-X: protoporfiria eritropoyética ligada al X.

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 estadío, debe ser corregida.

- Solucionar la causa etiológica
- Mejorar el aporte de hierro hemínico de los alimentos (carnes, etc.)
- Medicar con hierro:
  - oral (de elección): comprimidos de sales ferrosas (sulfato, succinato, fuma- rato, 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 perentorio (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.

<u>Hierro intramuscular</u>

- 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.

<u>Hierro endovenoso</u>

- 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 dextran 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 (6º día en las personas jóvenes, 8º 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 ferroterapia 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)
  - Refractariedad 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 endoscopía 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 endoscopía 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 hierrorestrictas (listadas en la tabla 9.1):
      - por exceso de hepcidina:

- anemia de los procesos crónicos.
- IRIDA (anemia ferropénica refractaria al hierro). Ver "Guía de Anemias en Pediatría" tabla 8.11.
- por déficit de transporte:
- aceruloplasminemia.
- deficiencia de DMT1.
- hipotransferrinemia.
- anemias sideroblásticas hereditarias:
- autosómicas recesivas por mutaciones en
- SLC25A38
- GLRX5
- A- ABC7
- ALAS2
- 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;21 Suppl 1: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 Educ Pract Ed. 2018 Dec 1. PMID: 30504447
- Cappellini MD, Russo R, Andolfo I, Iolascon A. Inherited microcytic anemias. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020 Dec 4;2020(1):465-470. PMID: 33275715.

Anemia de los procesos inflamatorios

Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

10. Anemia de los procesos inflamatorios

Concepto

La anemia de los procesos inflamatorios 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.
- 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 inflamatorios habitualmente es de descarte, a veces avalado por un perfil de hierro típico (secuestro del hierro) 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. SeminHematol. 2015 Oct;52(4):313-20. PMID: 26404443.
- Wang CY, Babitt JL. Hepcidin 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.
- Shander A, Kaufman M, Goodnough LT. How I treat Anemia in the Perisurgical Setting. Blood. 2020 Jun 18:blood.2019003945. PMID: 32556314-

Anemia megaoblástica

Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

11. Anemia megaloblástica
    11.1. Diagnóstico
    11.2. Determinación de la/s deficiencia/s causante/s de la anemia
    11.3. Investigación de la/s causa/s de dicha/s deficiencia/s.
    11.4. Diagnóstico diferencial
    11.5. Tratamiento

11. 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 sobrevida 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 11.1). Los defectos primarios son mutaciones y polimorfismos genéticos (Tabla 11.2), 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 11.1. Causas frecuentes de megaloblastosis

Niños	Aporte insuficiente (comúnmente folatos) Mala absorción (enfermedad celíaca) Parasitosis: Diphyllobothrium latum (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 11.2. 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)
• Metilenetrahidrofolato reductasa (MTHFR)
• Glutamato carboxipeptidasa II (mala absorción de folato)
• Transportador de folato reducido (PCFT) Formiminoglutámico transferasa

11.1. 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 11.3).

Tabla 11.3. Manifestaciones clínicas en la anemia megaloblástica

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

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 microcitosis, 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.

11.2. 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 11.4). 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 11.4. 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

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

El diagnóstico de la/s causa/s de la deficiencia (Tabla 11.5) 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;
- endoscopía 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 11.5. Afecciones que pueden ser causa de anemia megaloblástica

- 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

11.4. 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 11.6):

Tabla 11.6. Situaciones diferenciales

Macrocitosis	Neutrófilos hiperlobulados	Cambios megaloblastoides (sin neutrófilos hipersegmentados)	Anemia megaloblástica congénita sin deficiencia de folato/ B12
- Alcoholismo - Aplasia medular - Drogas y medicamentos - Enf. pulmonar obstructiva crónica - Esplenectomía - Hepatopatía aguda o crónica	- Hipertermia > 40oC - Quemaduras extensas - Polilobocitosis familiar	- Síndromes mielodisplásicos - Leucemias mieloides agudas y crónicas	- Anemia megaloblástica que responde a tiamina (B1) - Oróticoaciduria hereditaria - Síndrome de Lesch-Nyhan
- Hipotiroidismo - Ictericia obstructiva - Macrocitosis benigna familiar - Mieloma - Leucemia aguda - Reticulocitosis elevada - Síndromes mielodisplásicos			» Anemia diseritropoyética congénita

11.5. 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 endoscopía 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.

Anemia hemolítica autoinmune

Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

12. Anemia hemolítica autoinmune
    12.1. Generalidades
    12.2 AHAI en pediatría
    12.3. AHAI en adultos

12.1. 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/anual. 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) ¿Cual 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 12.1 se muestra la relación entre el tipo de autoanticuerpos y las formas clínicas de la enfermedad.

Tabla 12.1. 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	Eluído	Especificidad autoanticuerpo
AHAI(c)	70-80% adultos>niños Hemólisis extravascular	50%	IgG>>IgA, IgM	37º C	IgG+/-C3d	IgG	Sistema Rh
Síndrome por aglutininas frías	20-30% de AHAI del adulto Edad >50 años Hemólisis extravascular	Patología clonal linfoproliferativa 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 intravascular	Infecciones (M. pneumoniae, EBV)	IgM policlonal Aglutininas frías ≥ 1/64	4º C	C3d	neg	Ag I>i
Hemoglobinuria paroxística por anticuerpos frío	Niños (poco frecuente.) Hemólisis intravascular	Infecciones (M. pneumoniae, virus)	IgG Hemolisina Donath-Landsteiner)	>30º C	C3d	neg	Ag c+P
Tipo mixto	Hemólisis extravascular Adultos	Linfoma células B	IgG, IgM	4-37º C	IgG+/-C3d	IgG	Polirreactividad

Figura 12.1. Algoritmo diagnóstico en AHAI

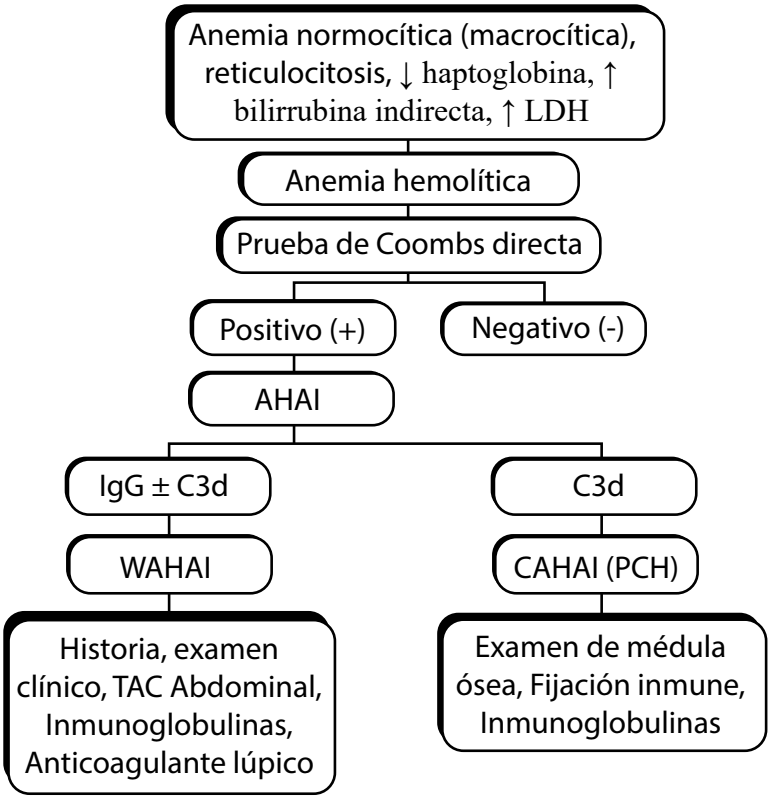
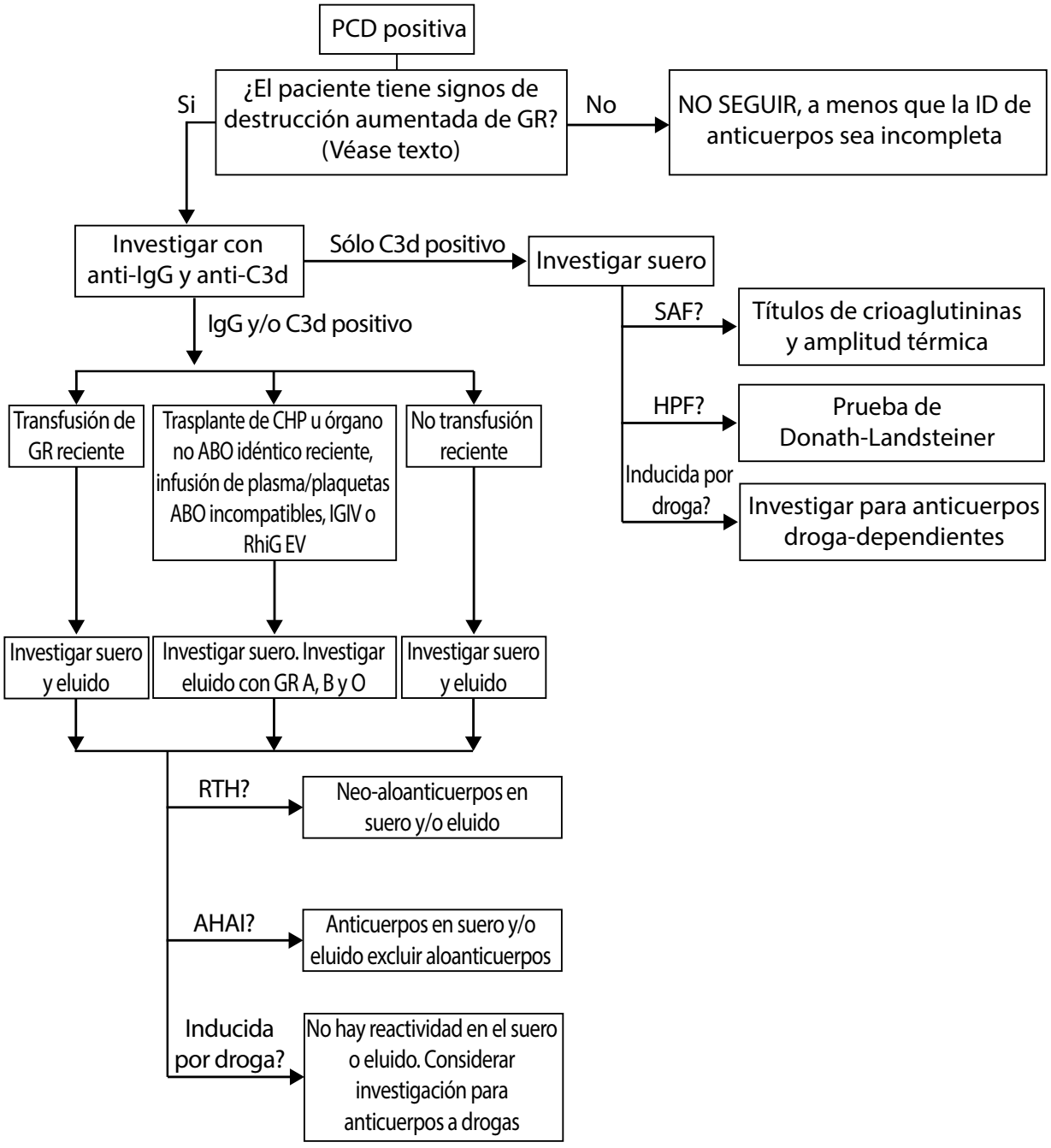


Figura 12.2. Algoritmo para la investigación de una PCD positiva



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 12.1 y 12.2 se muestran los algoritmos recomendados para diagnostico 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.

12.2 AHAI en pediatría

La AHAI es la principal causa de hemólisis extracorpuscular 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 12.2 se muestran las principales causas de AHAI secundarias

Tabla 12.2. Principales patologías o condicionantes asociados con AHAI por anticuerpos calientes

Síndrome de Evans	AHAI + plaquetopenia
Autoinmunidad. Enfermedad inflamatoria	Síndrome antifosfolipídico 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 12.3 se muestran los dosajes inmunológicos recomendados

Tabla 12.3. 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-,TCRα/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:
  Corticoesteroides (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.

- 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 antihaemophylus) y profilaxis antibiótica posterior.
- 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.

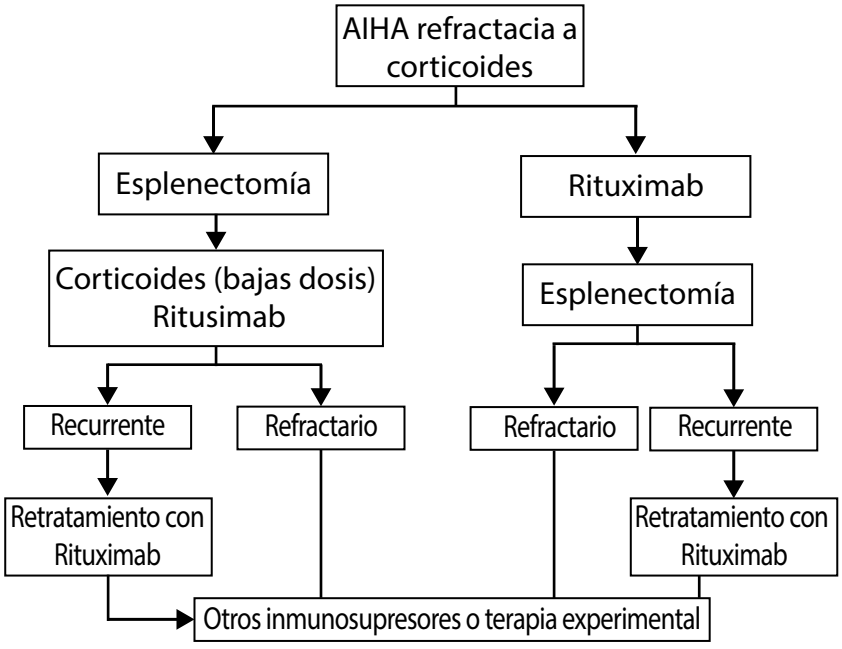
La respuesta a esteroides, la duración de enfermedad y el secuestro esplénico no predicen la respuesta a la esplenectomía.

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

- Retratamiento con corticosteroides (evaluar dosis relativamente más baja que al diagnóstico)
- Rituximab
- Para pacientes sin respuesta al rituximab se deberá programar la esplenectomía (de acuerdo a la edad).
- Para pacientes que presentan recaída luego de una respuesta inicial cuya duración fuera menor a 1 año, se recomienda la esplenectomía y posponer el retratamiento con rituximab en caso de respuesta nula a la esplenectomía.
- Para pacientes con remisión prolongada luego del primer tratamiento con rituximab, el retratamiento con rituximab puede ser una opción razonable.
- Otras opciones de tratamiento a la terapia de 2ª 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 12.3 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 12.3. 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 1º 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 2º 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 (acetominofeno, ibuprofeno) pueden causar AHAI. El mecanismo esta 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 diagnostico diferencial de anticuerpos fríos o calientes para un correcto abordaje terapéutico
- El 50% de las AHAI son secundarias: evaluar el laboratorio especializado
- De constatarse 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.

12.3. 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 diagnostico 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 ambienta 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 acido 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 hemolisis 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 Autoinmmune 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.

Anemia y embarazo

Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

13 Anemia y embarazo
- 13.1. Embarazo normal
- 13.2. Embarazo y anemia
  - 13.2.1. Embarazo y anemia ferropénica
  - 13.2.2. Embarazo y anemia megaloblástica
  - 13.2.3. Embarazo y anemia aplásica
  - 13.2.4. Embarazo e infección por parvovirus
  - 13.2.5. Talasemia menor y embarazo
  - 13.2.6. Hemoglobinopatías estructurales y embarazo
  - 13.2.7. Esferocitosis hereditaria y embarazo Ver Guía de Diagnóstico y Tratamiento específica.
  - 13.2.8- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenas y embarazo
  - 13.2.9. Hemoglobinuria paroxística nocturna y embarazo

13.1. 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 13.1).

Tabla 13.1: 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 biodisponibilidad (% 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 13.2):

Tabla 13.2: 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 total disminuye en un 30 % en el último trimestre (no así la holotranscobalaminemia)					

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, dermopatía 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 (carnes, 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.

13.2. Embarazo y anemia

Consecuencias de la anemia durante el embarazo:

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

Sobre el feto: > prematurez, < 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.

13.2.1. 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.

13.2.2. 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.

13.2.3. 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.

13.2.4. 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)

13.2.5. 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.

13.2.6. 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.

13.2.7. Esferocitosis hereditaria y embarazo. Ver Guía de Diagnóstico y Tratamiento específica.

13.2.8- 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.

13.2.9. 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. 017 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.

Anemia en la edad avanzada

Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

14. 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

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 tricitopenia 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 sobrevida 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 Satates: evidence for a high rate of unexplained anemia. Blood. 2004;104:2263-2268.
- Makipour S, Kanapuru B, Ershler WB. Unexpleined anemia in the elderly. Semin Hemtol. 2008;45:250-254.
- Artz AS. Anemia in Elderly Persons. Nov 26, 2015. 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.
- 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.
- Oyedeji CI, Artz AS, Cohen HJ. How I Treat Anemia in Older Adults. Blood. 2023 Feb 24:blood.2022017626.

Eritrocitosis no clonales

Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

15 Eritrocitosis clonales
15.1 Terminología
15.2 Clasilficación
15.3 Plan de estudios
15.4 Comentarios sobre algunas patologías en particular
Adaptación de los altureños a la disminución del oxígeno ambiental
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Apnea obstructiva del sueño
Eritrocitosis del fumador
Patología cardiopulmonar
Eritrocitosis por isquemia renal local
Eritrocitosis post trasplante renal
Eritrocitosis hereditarias
Eritrocitosis por hemoglobinopatías y enzimopatías hereditarias
Eritrocitosis de Chuvash
Eritrocitosis y tumores
15.5 Manejo terapéutico

15 Eritrocitosis clonales

15.1 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 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).

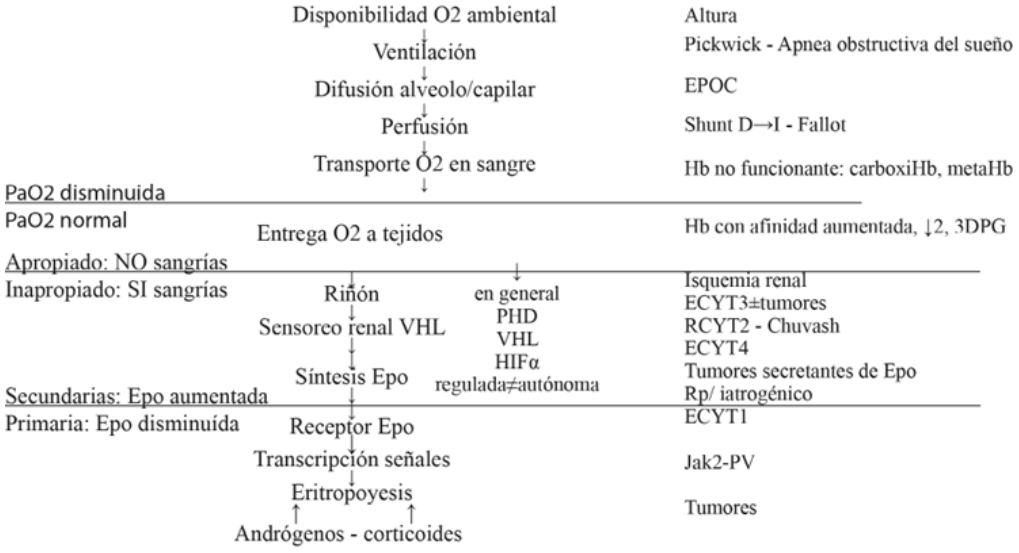
Valores de referencia del hematocrito (varones/mujeres)

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).

15.2 Clasilficación

Figura 15.1. Clasificación de las eritrocitosis absolutas (≠ hemoconcentración)



En la columna central de la figura 15.1 se resumen los mecanismos reguladores de la eritropoyesis (eritropoyetina arriba, andrógenos y corticoides abajo) y en la columna de la derecha las patología 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, hemoglobinopatías 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.

15.3 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)

15.4 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 riego 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 desparece 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 funcionante, 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

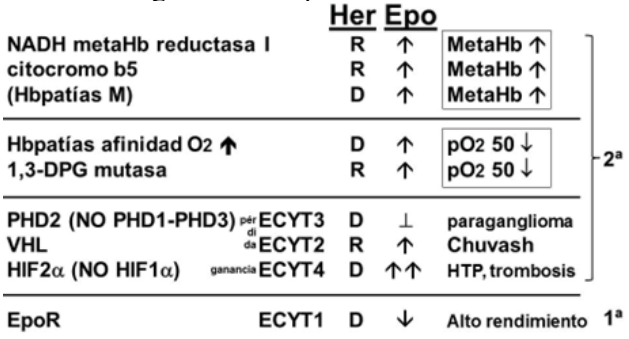
disminución. Las sangrías, con hematocrito diana en 50%, sólo están indicadas en pacientes sintomáticos.

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 (Figura 15.2):

- secundarias: - con auento de la metahemoglobina
  - con disminución de la pO250
  - por defecto en la regulación de la síntesis de la eritropoyetina
- primaria - por defectos en el receptor de eritropoyetina

Figura 15.2. Defectos genéticos responsables de eritrocitosis hereditarias



Eritrocitosis por hemoglobinopatías y enzimopatías hereditarias

Pueden presentarse con:

a) metahemoglobinemia (hemoglobina no funcionante 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 VHLR200W se une con mayor avidez 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 HIF2a se acompañan de tumores neuroendócrinos, mientras que mutaciones con pérdida de función de VHL presentan alta incidencia de paragangliomas. Los inhibidores de HIF2a pueden ser útiles en el tratamiento de estos tumores.

15.5 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.

Sobrecarga de hierro

Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

16. 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) Hepcidina 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(1)	
		hemocromatosis neonatal	
normohiperhepcidinémica		DIOS *(dysmetabolic iron overload syndrome)*	
		metabolopatías, inflamación, cáncer, etc.	

(1) Talasemias severas (esp. transfusión dependientes), anemias diseritropoyéticas congénitas, deficiencia de piruvato kinasa, 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 vecino a 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 primero del % 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 sobrecarga de hierro en todo individuo con porcentaje de saturación mayor de 45%. Orientarse según el perfil de hierro:

- % de saturación vecino a 100 % e hiperferritinemia. Pensar en síndrome hemocromatósico (hereditario, hepático, por eritropoyesis inefectiva).
- % de saturación vecino a 100 % con normoferritinemia. Sospechar síndrome hemocromatósico temprano.
- % de saturación normal o poco elevado e hiperferritinemia. Pensar en:
- enfermedad por ferroportina (lo menos probable).
- 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 (en convergencia con factores predisponentes +++).
- 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 como responsables de una sobrecarga de hierro secundaria.

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

- <u>Corregir factores predisponentes:</u>
  - ingesta escasa de hierro hemínico (carnes) y ácido ascórbico. ¿Inhibidores de la bomba de protones?
  - prohibir alcohol. Indicar té cargado en almuerzo y cena para frenar absorción de hierro no hemínico.
  - control HCV.
- <u>Sangrías terapéuticas:</u>
  - 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 (a intervalos variables para cada paciente).

- 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.
- 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.
- 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.
- Corradini E, Buzzetti E, Pietrangelo A. Genetic iron overload disorders. Mol Aspects Med. 2020 Oct;75:100896. PMID: 32912773-
- Olynyk JK, Ramm GA. Hemochromatosis. N Engl J Med. 2022 Dec 8;387(23):2159-2170. PMID:36477033.

Listado de pruebas de laboratorio

Nota: Las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

17. 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	4-8ºC/-20ºC	5 días/2 meses
	Capacidad total de fijación de hierro (CTFH)	SP	suero	4-8ºC/-20ºC	5 días/2 meses
	Transferrina	SP	suero	4-8ºC/-20ºC	5 días/2 meses
	% de saturación	SP	suero	4-8ºC/-20ºC	5 días/2 meses
	Ferritina sérica	SP	suero	4-8ºC/-20ºC	5 días/4 meses
*	Receptores solubles de transferrina	SP	suero	4-8ºC/-20ºC	5 días/ 4 meses
*	Receptores celulares de transferrina	SP	EDTA	4-8 ºC	Procesamiento inmediato
*	Protoporfirina libre eritrocitaria	SP	EDTA	4-8 ºC	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	4-8ºC/-20ºC	72 hs/2 meses
	Fólico sérico	SP	suero	4-8ºC/-20ºC	72 hs/2 meses
	Fólico intraeritrocitario	SP	EDTA	4-8 ºC	Procesamiento inmediato
*	Ácido metilmalónico (sérico y urinario)	S P O	Suero 24 hs/aislada	4-8ºC/-20ºC	72 hs/2 meses
	Homocisteína	SP	EDTA	-20ºC (oscuridad)	2 meses (oscuridad)
	Anticuerpos anti factor intrínseco IgG	SP	suero	4-8ºC/-20ºC	72 hs/2 meses
	Anticuerpos anti células parietales gástricas	SP	suero	4-8ºC/-20ºC	72 hs/2 meses
Hemólisis					
	Reticulocitos	SP	EDTA	4-8ºC	Procesamiento inmediato
	Haptoglobina	SP	suero	4-8ºC/-20ºC	72 hs/2 meses
	Hemoglobina libre en plasma	SP	citrato 3,8 %	4-8ºC/-20ºC	72 hs/1 mes
	Hemopexina	SP	suero	4-8ºC/-20ºC	72 hs/2 meses
	Hemoglobinuria	O	mañana	4-8 ºC	3 hs
	Hemosiderinuria	O	noche/ mañana	4-8 ºC	6 hs
	LDH	SP	suero	4-8ºC	24 hs

	Bilirrubina indirecta	SP	suero	4-8ºC Oscuridad	24 hs
	Urobilina urinaria	O	mañana	4-8 ºC	3 hs
Mecanismo inmune					
	Prueba de Coombs directa	SP	EDTA	4-8ºc	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 ºC	4 días
	Cuantificación de Hb F	SP	EDTA	4-8 ºC	4 días
	Electroforesis de hemoglobina pH alcalino	SP	EDTA	4-8 ºC	4 días
	Electroforesis de hemoglobina pH ácido	SP	EDTA	4-8ºc	4 días
	Prueba de falciformación (ó prueba de *sickling*)	SP	EDTA	4-8 ºC	< 24 hs
	Prueba de Carrell y Kay (Hb inestables)	SP	EDTA	4-8 ºC	4 hs
	Prueba de termolabilidad (Dacie)	SP	EDTA	4-8 ºC	Procesamiento inmediato
	Cuerpos de inclusión (HbH/ cuerpos de Heinz)	SP	EDTA	4-8 ºC	3 hs
	Curva de disociación de la oxihemoglobina	SP	Heparina	----	Procesamiento inmediato
	Biología molecular	SP	EDTA	4-8ºC/-20ºC	4 días /2 meses
Estudios de enzimopatías					
	Test de Brewer	SP	EDTA	4-8 ºC	< 24 hs
	Dosaje enzimático G6PD	SP	EDTA	4-8 ºC	72 hs
Estudios de cationes intraeritrocitarios					
*	Sodio intraeritrocitario	SP	Heparina	Temperatura ambiente	Procesamiento inmediato
*	Potasio intraeritrocitario	SP	Heparina	Temperatura ambiente	Procesamiento inmediato
Estudios de trastornos de membrana eritrocitaria					
	Autohemólisis	SP	Heparina	4-8 ºC	Procesamiento inmediato
	Prueba de glicerol acidificado	SP	EDTA	Temperatura ambiente	Procesamiento inmediato
	Curvas de fragilidad Osmótica eritrocitaria (basal y diferida)	SP	Heparina	4-8 ºC	Procesamiento inmediato

	Fragilidad osmótica eritrocitaria por citometría de flujo	SP	EDTA o heparina	4-8 ºC	< 24 hs
	Criohemólisis hipertónica	SP	EDTA o heparina	4-8 ºC	<48 hs
	Citometría de flujo (5'EMA)	SP y 6 CN simultáneos	EDTA o heparina	4-8 ºC	48 hs
*	Ectacitometría	SP	Heparina	4-8 ºC	< 48 hs
*	Electroforesis de proteínas de membrana	SP	Heparina	4-8 ºC	< 48 hs
*	Prueba de sensibilidad térmica	SP	EDTA	4-8 ºC	Procesamiento inmediato
Estudios para investigar clon HPN					
	Prueba de Ham	SP ABO y Rh conocido	Citrato 3,8 % o EDTA	4-8 ºC	Procesamiento inmediato
	Prueba de la sucrosa	SP	Citrato 3,8 %	4-8 ºC	Procesamiento inmediato
	Citometría de flujo	SP	EDTA	4-8 ºC	< 24 hs

* 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:
Shanley, Claudia
claudiashanley@gmail.com

Duarte, Patricio
pduarte1@hotmail.com

Autores:
Brulc, Erika
Corzo, Ariel
Courreges, Virginia
Fantl, Dorotea
Funes, María Eugenia
Garate, Gonzalo
Giannini, María Elvira
Lopresti, Sergio
Ochoa, Paola
Quiroga, Luis
Remaggi, Guillermina
Schutz, Natalia
Seehaus, Cristian
Slavutsky, Irma
Vallejo, Rodrigo

Agradecimiento: GAMM

Declaración de conflictos de interés:
Claudia Shanley declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de actividad educativa y por parte de Abbvie, Janssen y Sanofi por asesorías. Patricio Duarte declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Takeda, Sanofi, Abbvie y Elea por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Erika Brulc declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Takeda y Amgen por concepto de conferencias, actividades educativas e investigación en las que ha participado. Ariel Corzo declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Takeda, BMS, Pfizer, Abbvie y Sanofi por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías. Virginia Courreges declara haber recibido honorarios por parte de Janssen por concepto de conferencias. Dorotea Fantl declara haber recibido honorarios por parte de BMS, Takeda, Janssen, Tecnofarma, Amgen, Sanofi, Roche, Glaxo, Pfizer y Abbvie por concepto de conferencias, actividades educativas en las que ha participado. Sergio Lopresti declara haber recibido honorarios por parte de Janssen por concepto de conferencias, por parte de Takeda por concepto de actividades educativas y por parte Sanofi por concepto de asesorías. María 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, por parte de Takeda por concepto de actividades educativas y por parte Sanofi por concepto de asesorías. Paola Ochoa declara haber recibido honorarios por parte Sanofi, Janssen, Takeda, Amgen, Biotoscana por concepto de asesorías y actividades educativas. Por parte de Glaxo, Pfizer Sanofi y Roche por concepto de investigaciones clínicas. Guillermina Remaggi declara haber recibido honorarios por parte de Janssen y Sanofi por concepto de conferencias, por parte de Janssen por actividad educativa y por parte de Pfizer, Janssen y Sanofi por asesorías. Natalia Schutz declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Pfizer y Sanofi por concepto de conferencias, asesorías y actividades educativas en las que ha participado. Cristian Seehaus declara haber recibido honorarios por parte de Amgen, Janssen, Takeda y Sanofi por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Rodrigo Vallejo declara haber recibido honorarios por parte de Janssen por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice General

Introducción 169
Mieloma Múltiple 176
Síndrome de POEMS 197
Amiloidosis 200
Macroglobulinemia de Waldenström 209

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. Cabe consignar que, si bien la clasificación de la WHO *(World Health Organization)* (Alaggio et al, 2022) en su última actualización no efectuó ninguna modificación en el MM, la recientemente establecida Clasificación del Consenso Internacional subdivide al MM en 6 categorías que se detallan a continuación: NOS *(not otherwise specified)*; con anomalías citogenéticas recurrentes; con translocaciones de la familia CCND; con translocaciones de la familia MAF; con translocación de MMSET (NSD2); con hiperdiploidía (Campo et al, 2022).

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. Gammapatías monoclonales: 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 linfoplasmoctico	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 • 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 ≥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:** • 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:** • Infiltración plasmocitaria en MO ≥ 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*

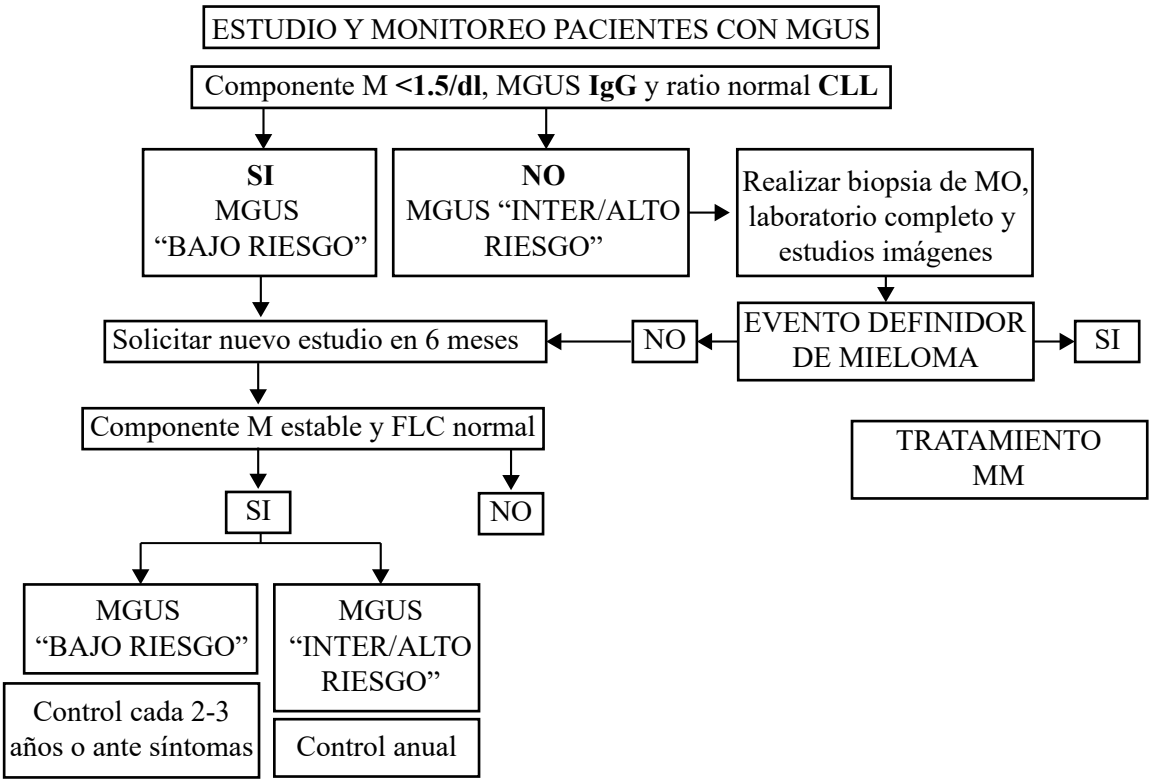
RIESGO DE PROGRESIÓN	N° DE FACTORES ANORMALES*	RIESGO ABSOLUTO DE PROGRESIÓN A 20 AÑOS
Bajo	0	5%
Intermedio-Bajo	1	21%
Intermedio-Alto	2	37%
Alto	3	58%

**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
• 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 • CLLinvolucrada/no involucrada >100 • 50% de incremento en la proteína monoclonal (incremento absoluto ≥>0.5 g/dL)	• 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 gammapatías monoclonales de significado clínico

Órgano involucrado	Presentación clínica	Rol de la paraproteína/fisiopatología
Piel		
Inhibidor de C1q adquirido	Angioedema recurrente sin prurito ni urticaria. Acrosianosis, púrpura, úlceras cutáneas, neuropatía periférica, artralgias, glomerulonefritis.	Ac. anti inhibidor C1q estearasa. Precipitación de Ag-Ac causando hiper-viscosidad o vasculitis.
Xantogranuloma necrobiótico	Pápulas o placas amarillo/naranjas con ulceraciones frecuentes (puede haber propotosis) y compromiso cardiovascular. MGUS IgG λ	Poco claro
Síndrome Schnitzer	Urticaria crónica, fiebre, dolor óseo, MGUS IgM.	Poco claro. IL1B juega un rol crítico en la enfermedad.
Pioderma gangrenoso	Úlcera con necrosis central. MGUS IgA	
Cutis laxo	Elastosis de la piel que genera envejecimiento prermaturo, en ocaciones asociada a glomerulopatía fibrilar o compromiso pulmonar o cardíaco. IgG-λ	Despósito de la Ig en la unión dermo-epidérmica, perianexial y perivascular. En riñon depòsito 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	Sangrado de encías al cepillado; puede haber sangrado en partes blandas por disminución del F VIII Acrocianosis,	Ac. anti-F vW causando su eliminación o interferencia con la unión a plaquetas o colágeno. Ac. anti Ag I eritrocitario causando aglutinación y hemólisis.
Enfermedad de aglutininas-frías	AHA por C3+, rouleax, más frecuentemente por MGUS IgG	
TEMPI	Telangiectasis, eritrocitosis, niveles elevados de EPO, MGUS, colecciones perinéfricas, shunt intrapulmonar.	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	Neuropatía atáxica crónica, oftalmoplejía, MGUS IgM, aglutinina fría, anticuerpos disialosil.	Anticuerpos anti gangliósido disialosil.
POEMS	Polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, MGUSλ, cambios en la piel (ver capítulos POEMS).	Poco claro.
DADS-M *(distal acquired demyelinating symmetric neuropathy with M protein)*	Neuropatía adquirida simétrica, distal, desmielinizante. Ataxia sensorial. MGUS IgM. Acs anti MAG+ en algunos Desmielinizantes, MGUS-IgM.	Poco claro. Depósitos de IgM en laminilla de mielina. La reducción detl titulo de anti MAG no se correlaciona con mejoria clīnica.
Neuropatía nemalínica esporadica de comienzo tardio	Debilidad muscular y atrofia. Insuficiencia respiratoria	Poco claro.

Nefrológico		
Enfermedad anti-membrana basal glomerular	Hematuria, proteinuria.	Ac anti-membrana basal glomerular.
Glomerulonefritis por C3	Hematuria, proteinuria.	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 gammapatías monoclonales de significado clínico

Sindrome asociado a gammapatía	**Síndrome de Schnitzler**	**Xantogranuloma necrobiotico**	**Escleromixedema**	**SÍndrome de Tempi**	**Síndrome de Clarkson**
Criterios diagnósticos	**Criterios obligatorios** 1- Rash (urticaria crónica) 2- Gammapatia monoclonal IgM o IgG **Criterios menores** 3- Fiebre recurrente que acompaña el rash 4- hallazgos objetivos de remodelación ósea anormal (con o sin dolor) 5- infiltrados neutrofílicos en biopsia de piel 6- Leucocitosis y/0 PCR elevada	**Criterios mayores** 1- Pápulas, placas y/o nódulos cutáneos de color amarillo o anaranjados 2- Histopatología con granuloma en empalizada con infiltrado linfoplasmocitario y zonas de necrosis **Criterios menores** 3- Distribución periorbitaria de las lesiones. 4- Gammapatia monoclonal (más fc IgGλ), discrasia de células plasmáticas u otro linfoproliferativo asociado	**Criterios de Rongioletti y Rebora** 1- Pápulas generalizadas y erupción esclerodermoide 2- Gammapatia monoclonal 3- Presencia de la triada en biopsia de piel: depósito de mucina, proliferación de fibroblastos y fibrosis 4- Ausencia de enfermedad tiroidea	**Criterios Mayores** 1-Telangiectasias 2- Gammapatía monoclonal 3-EPO elevada y eritrocitosis 4- Edema peri-renal **Criterios Menores** 5- Shunt intrapulmonar Otros 6-Trombosis venosas	Estado de hiper-permeabilidad capilar caracterizado por la triada de las “3 H”: -Hipotensión - Hemoconcentración -Hipoalbuminemia (60% en adultos se asocia a gammapatía IgG- κ)

Requerido para el diagnóstico	**Diagnóstico definitivo:** En caso de MGUS IgM: Los dos criterios obligatorios y dos criterios menores. Si MGUS IgG los dos criterios obligatorios y tres menores. **Diagnóstico presuntivo:** En caso de MGUS IgM: Los dos criterios obligatorios y un criterio menor. Si MGUS IgG los dos criterios obligatorios y dos menores.	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 Rebora	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). Se han propuesto distintos modelos de estratificación del riesgo que permite identificar a los pacientes con un 50 % de riesgo de progresión dentro de los 2 años.

Los criterios de mayo 2018 (criterios 20-2-20) simplifican la identificación de pacientes con SMM de alto riesgo utilizando tres variables: índice de CLLs > 20, nivel de proteína M en suero > 2 g/dl, clonalidad de médula ósea CP > 20%. El modelo de riesgo del IMWG valida los criterios de *Mayo Clinic*. Incluye los mismos 3 parámetros de *Mayo Clinic*, agrega las anomalías citogenéticas y proporciona un sistema de puntuación más preciso del pronóstico (tabla 6).

Otra variable pronóstica importante es el cambio en uno o más de los parámetros anteriores a lo largo del tiempo, ya que el cambio evolutivo en la proteína monoclonal (0,5 g/dl de aumento en la proteína M) junto con un cambio evolutivo en la hemoglobina (0,5 g/dl de disminución de la hemoglobina) durante un período de 12 meses se asoció con un alto riesgo de progresión.

Los estudios de imágenes utilizados para excluir la presencia de MM activo permiten identificar los pacientes que tienen un mayor riesgo de progresión. Se recomienda realizar una RMN corporal total al diagnóstico y luego anualmente los primeros 5 años. Aquéllos con una lesión focal no osteolítica o con anomalías difusas (no focales) en la RM tienen un riesgo mayor de progresión a MM y requieren un seguimiento más estrecho y repetir las imágenes en 3 a 6 meses. De manera similar, el aumento de la captación en PET-CT sin destrucción ósea es indicativo de un mayor riesgo de progresión (58% de progresión a 2 años). En la tabla 7 se listan otras variables asociadas a mayor progresión a MM activo.

Tabla 6. Modelos de riesgo de progresión de MMA a MM

Modelo de riesgo de progresión en MMA	Factores de riesgo	Grupos de riesgo	Resultados
PETHEMA (Cherry et al. Leuk lymphoma. 2013; 54:2215-2218)	• ≥ 95% CP aberrantes por CMF • inmunoparesia	0, bajo riesgo 1, intermedio 2, alto riesgo	SLP a 5 años Bajo riesgo, 4% Riesgo intermedio, 46% Alto riesgo 72%
Mayo Clinic 2018 (Lakshman et al. Blood Cancer J. 2018: 8:59)	1. CP en MO >20% 2. CM > 2 gr/dl 3. relac CLLs <0.05 o >20	0, bajo riesgo 1, riesgo intermedio 2/3, alto riesgo	Mediana de tiempo a la progresión: Bajo riesgo 110 m Riesgo intermedio 68 meses Alto riesgo 29 meses
IMWG (Mateos MV et al, Blood Cancer J 2020;10:102.)	1.Relac CLLs: 0-10, 0 puntos 11-25, 2 puntos 26-40, 3 puntos >40, 5 puntos 2. CM (g/dl) 0-1.5, 0 puntos 1.5-3, 3 puntos >3, 4 puntos 3. CP en MO (%) 0-15, 0 puntos 16-20, 2 puntos 21-30, 3 puntos 31-40, 5 puntos >40, 6 puntos 4. alteraciones en el FISH* No, 0 puntos Si, 2 puntos	0-4 puntos, bajo riesgo 5-8 puntos, riesgo intermedio bajo 9-12, riesgo intermedio alto >12 puntos, alto riesgo	Riesgo de progresión a 2 años: Bajo riesgo, 3.8% Riesgo intermedio bajo, 26% Riesgo intermedio alto, 51% Riesgo alto, 73%

CP: células plasmáticas, CMF: citometría de flujo, SLP: sobrevida libre de progresión, CM: componente monoclonal, MO: médula ósea, CLLs: cadenas livianas libres en suero. FISH: Hibridación fluorescente in situ. * Alteraciones por FISH (del 17p, t(4;14), ganancia 1q, or del 13).

Tabla 7. Otras variables que señalan riesgo de progresión a MM

Factor de riesgo	Resultados	Referencia
MM IgA (vs IgG)	mTTP 27 meses vs 75 meses	Kyle et al NEJM 2007
Patente evolutiva del componente monoclonal*	mTTP 1.1 años progresión a 3 años 71%	Larrea et al. Leuk 2018
Aumento de CP circulantes (≥0.02%)	mTTP 11 meses	Garces, Pavia et al, blood 2021
Lesión focal en PET-TC con incremento de la captación sin lesión lítica	progresión a 2 años 58% en PET+ vs 33% en PET- P=0.0001	Zamagni et al, Leuk 2016
Presencia de una lesión focal en la RMN, el incremento de una lesión previa o el patrón de infiltración difuso	Impacto de lesiones focales en SG HR 1.8 (95%CI 1.32-2.46, p< 0.001) y SLP HR 2.3 (95% CI 1.65- 3.2, p< 0.001). Impacto de patrón DIFUSO en SG HR 1.7 (95%CI 1.30-2.21, p< 0.001) y SLP HR 1.74 (95% CI 1.07- 2.85, p= 0.03)	Lee et al, Eur Radiol 2017

*incremento del componente monoclonal en ≥ 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. mTTP= mediana de tiempo a la progresión. PET: tomografía por emisión de positrones. SG: sobrevida global. SLP: sobrevida libre de progresión.

Hasta momento, el *"standard of care"* independientemente del riesgo de progresión de los pacientes con MMA ha sido observación.
El valor de la intervención temprana en este grupo de pacientes fue evaluado inicialmente por el grupo español (PETHEMA) en el estudio QuiRedex. En ese estudio lenalidomida más dexametasona mostró beneficio en tiempo a la progresión y sobrevida global comparado con observación. A pesar de los resultados, lenalidomida en MMA no fue autorizada por los entes regulatorios, ya que hubo críticas respecto al sistema de estadificación de riesgo y a una evaluación inadecuada por imágenes basal ya que el estudio se realizó antes de la actualización diagnóstica de MM que incluye los nuevos biomarcadores.
El estudio de fase 3 E3A06 conducido por ECOG con una mediana de seguimiento de 35 meses demostró que la monoterapia con lenalidomida demora significativamente la evolución a MM y el daño de órgano respecto a observación en MMA de alto riesgo.
El estudio de fase II CENTAURUS, que explora daratumumab en monoterapia en distintos esquemas de administración, intenso, intermedio o corto, se tradujo en una SLP a 2 años de 89.9%, 82% y 75.3% respectivamente a cada rama.
El estudio de fase II ASCENT (NCT03289299) que evalúa daratumumab + KRD en un tratamiento de 24 ciclos demostró tasas altas de respuesta con MDR negativa sostenida y una SLP del 90% a 3 años.
Se aguardan resultados de estudios randomizados fase 3 lenalidomida +/- daratumumab en MM de alto riesgo (DETER-SMM, NCT 03937635).
Algunos expertos recomiendan iniciar tratamiento en los pacientes identificados de alto riesgo con lenalidomida en caso de no tener acceso a estudios clínicos. Recomiendan que sea limitado a 2 años y aconsejan realizar colecta CPH luego de 4 ciclos. Otros expertos señalan que al usar lenalidomida o daratumumab como agente único (tratamientos con objetivo de retraso de progresión de enfermedad) potencialmente se estaría sub-tratando el MM activo, ya que los dobletes son inferiores a los tripletes y el TAMO sigue siendo una parte integral de la terapia para pacientes con MM elegibles para trasplante, y que por lo tanto, antes de recomendar la terapia en esta población heterogénea de pacientes se deben esperar más datos para seleccionar uniformemente a los pacientes que podrían beneficiarse de la intervención, y los modelos deben incluir parámetros dinámicos.
Se recomienda establecer el riesgo de progresión de todo paciente con diagnóstico de MMA para determinar la pauta de seguimiento.
Se recomienda re evaluar en cada visita el riesgo de progresión, considerando los parámetros de progresión del componente monoclonal y el cambio evolutivo de la hemoglobina. En los pacientes de alto riesgo se recomienda realizar estudios por imágenes anuales los primeros 5 años (RMN corporal total sin contraste de elección) de estar disponible.
El inicio de tratamiento en el MMA de alto riesgo, ya sea con intención curativa (esquemas con 3 o 4 drogas y trasplante) o con intención de evitar progresión de enfermedad (lenalidomida +/- dexametasona) se debe considerar en base a la evidencia disponible, las características clínicas y el deseo del paciente.

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	• 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	• 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	• 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	• 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 inmunofenotípicas 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 del(17p), alteraciones de IGH, t(4;14), t(14;16), t(14:20) ganancia/amplificación de 1q y deleción 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. *De preferencia.* **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 estadíos 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	ß2 microglobulina < 3.5 mg/L Albúmina > 3.5 mg/dL	ß2 microglobulina < 3.5 mg/L Albúmina > 3.5 mg/dL LDH normal Citogenético bajo riesgo
II	No I o III*	No I o III*
III	ß2 microglobulina > 5.5 mg/L	ß2 microglobulina > 5.5 mg/l Citogenético de alto riesgo t(4;14), t(14:16) o del (17p) o LDH elevada

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 MM, la condición general del paciente, los factores pronósticos, la calidad y expectativa de vida y 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 de médula ósea (TAMO) en pacientes menores a 65 años 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 y según la experiencia del centro de trasplante en este grupo de pacientes.

Los pacientes deben ser tratados con un cuadruple esquema de inducción (evidencia 1) que incluya un inhibidor del proteasoma, un inmunomodulador (IMIDs), esteroides, y un anticuerpo monoclonar anti CD 38, con el fin de alcanzar la máxima reducción de la masa tumoral antes del trasplante. Si el paciente no pudiera recibir el anticuerpo monoclonal anti CD38, debería recibir al menos un triplete. Los tratamientos de elección en base a la evidencia disponible son RVD [II, B] y Dara-VTD [I, A]. De no estar disponibles, se puede utilizar VTD [I, A] o VCD [II, B]. El número de ciclos recomendados es de 4 a 6, en base a la respuesta y tolerancia del paciente.

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). Con el fin de disminuir los eventos adversos se sugiere administrar el bortezomib en forma subcutánea y semanal. 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 posterior a 3 a 4 ciclos. Es de suma utilidad contactar tempranamente a los pacientes con los centros de trasplante. De alcanzar al menos respuesta parcial (RP) efectuar TAMO al final de la inducción como parte de tratamiento de primera línea (trasplante temprano). No se recomienda demorar el trasplante hasta una futura recaída (trasplante

diferido), excepto en casos seleccionados o por decisión del paciente. En pacientes que no alcancen al menos respuesta parcial al tratamiento de inducción se recomienda utilizar una segunda línea de rescate previa para profundizar la respuesta previa al TAMO.
En la tabla 12 se listan los estudios recomendados para el seguimiento durante el tratamiento y en la tabla 13 se listan los criterios de respuesta propuestos por IMWG 2016.
Aquellos pacientes con enfermedad extramedular agresiva o leucemia de células plasmáticas, se pueden beneficiar con tratamiento de inducción con poliquimioterapia como VTD-PACE o VRD-PACE, seguido de trasplante en tándem y terapia de mantenimiento posterior (que incluya idealmente un inhibidor de proteasoma y un inmunomodulador.
En todos los pacientes sería de importancia intentar alcanzar la EMR negativa.

2- Pacientes no elegibles para realizar trasplante autólogo
La elección del tratamiento en los pacientes con MM no elegibles a trasplante supone un desafío, ya que se trata de un grupo muy heterogéneo tanto por su edad como por la presencia de múltiples comorbilidades. Se recomienda realizar una evaluación geriátrica para determinar la intensidad del tratamiento a recibir. , el índice de comorbilidad de mieloma revisado R-MCI o la escala GAH (Tabla 14).
De esta forma podemos diferenciar tres grupos: pacientes *fit*, *unfit* y frágiles. Se recomienda realizar un tratamiento estándar en los pacientes *fit* y adaptar el tratamiento en los pacientes *unfit* y frágiles.
Para los pacientes no candidatos a trasplante las recomendaciones de tratamiento son: Dara-Rd [I, A], Dara-VMP [I, A] y RVD [I, A]. Cuando Dara-Rd y Dara-VMP no estén disponibles, RVD es la opción preferida en pacientes *fit*; RD y VMP o VCD pueden considerarse para pacientes que no puedan recibir los otros tratamientos mencionados [I, A]. Para los pacientes *unfit*, una opción es el esquema RVD lite con dosis ajustadas de bortezomib y lenalidomida.
El tratamiento debe ser planeado como continuo hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los esquemas basados en anticuerpos monoclonales o lenalidomida están diseñados para ser administrados en forma continua, mientras que los esquemas RVD, RVD lite, VMP o VCD deben ser administrados por 8 a 9 ciclos y posterior mantenimiento. Considerar reducir o suspender la dexametasona luego de 9 ciclos de tratamiento.
En los pacientes con criterios de fragilidad el tratamiento debe enfocarse en controlar los síntomas, mantener un estado independiente y preservar la calidad de vida. Se recomienda considerar el ajuste de la dosis de los tratamientos basándose en la presencia de fragilidad, con el fin de minimizar las toxicidades, asegurarse la adecuada adherencia al tratamiento e intentar alcanzar los mejores resultados. Una opción es iniciar tratamiento con dosis ajustadas con ascenso progresivo según tolerancia. La tabla 15 ejemplifica las recomendaciones para el tratamiento de pacientes no candidatos a TAMO basándose en la fragilidad. La tabla 16 ejemplifica el ajuste de dosis de las drogas según fragilidad.

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, confirmado con al menos un año de diferencia
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 10^5 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 10^5 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 avidez con captación menor comparado al *pool* 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 κ/λ ≤4:1 o ≥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 (ratio) entre CLL involucrada y la no involucrada (0.26- 1.65)
MBRP	Componente M detectable por inmunofijación, pero no por electroforesis O ≥ 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 ≥ 90% de reducción del diferencial entre CLL involucrada y la no involucrada (CLL afectada – CLL no afectada).
RP	Reducción de ≥ 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 ≥ 50% del diferencial entre CLL involucrada y la no involucrada. De no haber componente M medible ni relación alterada de CLL; reducción de ≥ 50% del porcentaje de infiltración de médula ósea en caso que el porcentaje basal de infiltración fuera ≥ 30%; En adición a los criterios anteriores ≥ 50% reducción el tamaño de los plasmocitomas de partes blandas si los hubiera
Respuesta mínima	Reducción de ≥ 25% pero ≤ 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 ≥ 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	Requiere al menos uno de los siguientes: Incremento del 25% desde el menor valor confirmado de uno o más: • 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 o 100 mg/L) • 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 ≥ 10% de infiltración) Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas, o incremento ≥ 50% del nadir de la suma de los diámetros perpendiculares máximos de las lesiones medibles; o ≥ 50% de incremento en el diámetro mayor de una lesión previa > 1 cm en el eje corto; Incremento ≥ 50% en las células plasmáticas circulantes (mínimo de 200 células por μL) si es la única forma de medir la enfermedad La positivización de la inmunofijación en un paciente que alcanzó remisión completa no debe considerarse enfermedad progresiva
Recaída clínica	Requiere al menos uno de los siguientes: • Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas (las fracturas osteoporóticas no constituyen progresión). • Aumento del tamaño de plasmocitomas o lesiones óseas prexistentes ≥ 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 – 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	Requiere al menos uno de los siguientes: • 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	Requiere al menos uno de los siguientes: • Pérdida del estado EMR negativa (evidencia de células plasmáticas clonales por CMF o NGS, o positivización 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. Princiales escalas de evaluación de fragilidad.

	IMWG		R-MCI		GAH	
	Parámetro	**Puntos**	**Parámetro**	**Puntos**	**Parámetro**	**Puntos**
Edad (años)	76-80	1	60-69	1	-	
	>80	2	≥70	2		
Estado funcional	Dependiente AVD	1	Escala Karnofsky 80%-90%	2	Velocidad de marcha ≤ 0,8 m/s	1
	Dependiente AIVD	1	Escala Karnofsky <70%	3	Dependiente AVD	1
Comorbilidades	Índice de Charlson ≥ 2	1	FGe <60	1	Diabetes mellitus IMC>25 kg/m² o cancer*, enfermedad pulmonar, insuficiencia cardíaca o tabaquismo	1
			Enfermedad pulmonar moderada/severa	1		
Polimedicación	-				≥ 5 fármacos concomitantes	1
Nutrición	-				Pérdida de peso ≥ 3 Kg	1
Cognitivo	-				≥ 3 errores de MMSE	
Psicosocial	-				Durante la última semana se sintió deprimido por > 3 días	1
Otros	-		Fenotipo de fragilidad moderado/severo	1	Estado subjetivo de salud (regular, malo)	1
Citogenética	-		Desfavorable	1	-	
Puntuación total	FIT	0	FIT	0-3	Rango	0,8**
	UNFIT	1	UNFIT	4-6		
	FRÁGIL	2	FRÁGIL	7-9		

* Se excluyen las **neoplasias hematológicas** y el carcinoma basocelular.
**Cada parámetro se multiplica por un coeficiente de ponderación determinado, dando una puntuación final posible de 0-94. Una cifra inferior a los 42 puntos señala una población de bajo riesgo para el desarrollo de complicaciones relacionadas con el tratamiento, mientras que la puntuación igual o mayor a los 42 puntos sugiere un mayor riesgo de desarrollo de toxicidades, por lo que se recomienda una menor intensidad de dosis inicial para minimizar la aparición de complicaciones asociadas al tratamiento.

AVD: actividades de la vida diaria; FGe: filtración glomerular estimada; GAH: *Geriatric Assesment Hematology;* AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; IMWG: *International Myeloma Working Group*; IMC: Índice de masa corporal; MMSE: *Mini Mental State Examination*; R-MCI: *Revised Myeloma Comorbidity Index.*

Tabla 15. Ajuste de los tratamientos de acuerdo a fragilidad

Fit	***Unfit***	**Fragil**
Dara-Rd Dara-VMP RVD* Otras opciones: VCD* VMP * Rd	Dara-Rd Dara-VMP RVD* RVD lite*/** VCD* VMP* Rd	En este grupo se debe valorar cuidadosamente la indicación e intensidad para determinar el objetivo del tratamiento. Evaluar RD, VD, CD, MP, tratamiento paliativo. Los regímenes con Ac. monoclonales podrían usarse, pero se debe evaluar el costo-beneficio.
Se recomienda dosis plenas	Se recomienda ajustar dosis	Se recomienda ajustar dosis

Observaciones: *Continuar con R de mantenimiento tras los 8-9 primeros ciclos de inducción
**Utiliza dosis semanal de bortezomib y lenalidomida 15 mg, en ciclos de 35 días
En todas las opciones basadas en lenalidomida como tratamiento continuo es posible reducir la dosis a 10-15 mg y eliminar la dexametasona una vez se ha conseguido la respuesta óptima para mantener la respuesta sin aumentar la toxicidad. Evaluar individualmente.

Tabla 16. Ajuste de dosis de acuerdo a fragilidad

DROGA	*Fit* Dosis nivel 0 (dosis plenas)	*Unfit* Dosis nivel -1 (dosis reducidas)	Frágil Dosis nivel -2 (dosis aún más reducidas)
Dexametasona	40 mg/sem	20 mg/sem	10 mg/sem
Prednisona Meprednisona	2 mg/kg x 4 días c/4-6 sem 2 mg/kg o 60 mg/m²	1 mg/kg x 4 días c/4-6 sem 1 mg/kg o 30 mg/m²	0.5 mg/kg x 4 días c/4-6 sem 0,3-0,5 mg/kg o 10-15 mg/m²
Melfalan	0.25 mg/kg x 4 días c/4-6 sem 9 mg/m²	0.18 mg/kg x 4 días c/4-6 sem 7,5 mg/m²	0.13 mg/kg x 4 días c/4-6 sem 5 mg/m²
Bortezomib	1.3 mg/m² semanal o bisemanal	1 mg/m² semanal	0.7 mg/m² semanal
Ciclofosfamida	300 mg/m² semanal	50 mg/día	50 mg cada 2 días
Ixazomib	4 mg/sem x 3 c/28 días	3 mg x 3 c/28 días	2.3 mg x 3 c/28 días
Carfilzomib*	27 mg/m² bisemanal x 3 semanas c/28 días	27 mg/m2 semanal x 3 semanas c/28 días	20 mg/m² semanal x 3 semanas c/28 días
Talidomida	100-200 mg/día	50-100 mg/día	50 mg/día o cada 2 días
Lenalidomida	25 mg/d 1-21 c/28 días	15 mg/d 1-21 c/28 días	10 mg/d 1-21 c/28 días
Pomalidomida	4 mg/d 1-21 c/28 días	3 mg/d 1-21 c/28 días	2 mg/d 1-21 c/28 días
Anti CD 38	No requiere ajuste dosis		

*Carfilzomib: inicia día 1 y 2 primer ciclo a dosis de 20mg/m². Otros esquemas que incluyen dosis de 56 mg/m² bisemanal o 70 mg/m2 semanal, deben ser evaluados individualmente.

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 utiliza habitualmente el esquema de inducción u otra combinación con IP o IMIDs por 2 a 4 ciclos como máximo. Los esquemas con Ac. monoclonales incluyen consolidación post trasplante. Se recomienda en pacientes que no hayan logrado una RC o en aquéllos que recibieron menos de 6 ciclos de tratamiento de inducción. También considerar en aquellos pacientes de alto riesgo genético o que tengan una respuesta subóptima (EMR positiva en el día +100 tras TAMO) o que no hayan recibido IMIDs en la inducción.

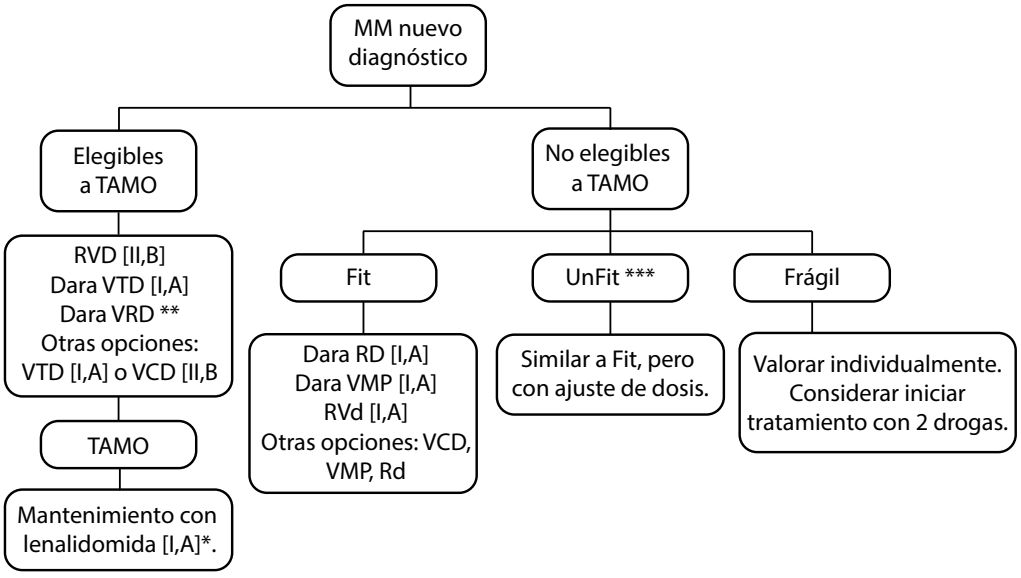
Mantenimiento post trasplante

El mantenimiento se considera estándar de tratamiento y debe iniciarse tras el TAMO en pacientes sin evidencia de progresión, después de una recuperación hematológica adecuada aproximadamente a los 100 días postrasplante o al finalizar la consolidación. Se debe mantener hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los tratamientos de mantenimiento recomendados son:

- Lenalidomida: es el estándar de tratamiento. La dosis recomendada de inicio es de 10 mg/d por vía oral en forma continua hasta progresión o intolerancia/toxicidad. Tras 3-4 ciclos la dosis puede escalarse a 15 mg/d. Existen grupos que recomiendan la administración durante 21 días en ciclos de 28 días para facilitar la tolerancia y evitar la discontinuación del tratamiento. Si bien hay estudios que evalúan suspender el tratamiento luego de 2 o 3 años, por el momento se considera experimental. Respecto al riesgo de segundas neoplasias malignas primarias, si bien se observó en algunos estudios un riesgo mayor para la rama con lenalidomida el beneficio en términos de SLP y de SG es superior al mismo.
- Bortezomib: con dosis recomendadas de 1.3 mg/m² subcutáneo. Los esquemas de mantenimiento son variables entre los estudios, siendo los más frecuentes: un ciclo de cuatro dosis cada 3 meses durante 2 años o una dosis bortezomib cada 15 días durante 3 años. Se sugiere considerar este tipo de mantenimiento en los pacientes con insuficiencia renal, compromiso óseo extenso o intolerancia a la lenalidomida. En ausencia de efectos adversos, valorar su empleo hasta progresión o intolerancia/toxicidad.
- Bortezomib con lenalidomida o RVD: Se recomienda el mantenimiento con inhibidores de proteasoma 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

Algoritmo de tratamiento de primera línea



* En pacientes de alto riesgo considerar combinación de lenalidomida mas bortezomib.
** of label
*** Ver tabla "Ajuste de tratamiento según la fragilidad"

Tabla 17. 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/m2 (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 18 ciclos de combinación triple con RD hasta intolerancia/progresión.
KRD Carfilzomib Lenalidomida Dexametasona	Carfilzomib 70 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/m2 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 Se puede añadir ciclofosfamida 50 mg día 1-21 (PCd) o bortezomib 1.3 mg/m2 dia 1,4,8,11 ciclo 1-8 (PVd)
KPD Carfilzomib Pomalidomida Dexametasona **(sin 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 o sc 1800 mg dosis única no ajustada al peso 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 o sc 1800 mg dosis única no ajustada al peso 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 o sc 1800 mg dosis única no ajustada al peso 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 o sc 1800 mg dosis única no ajustada al peso 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 o sc 1800 mg dosis única no ajustada al peso 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

Dara-Kd Daratumumab Carfilzomib Dexametasona	Daratumumab 16 mg/kg ev o sc 1800 mg dosis única no ajustada al peso semanal en ciclos 1 y 2, luego cada 2 semanas en ciclos 3 a 6 y cada 4 semanas del 7 ciclo en adelante Carfilzomib 56 mg/m² día 1, 2, 8, 9, 15, 16 (ciclo 1 día 1 y 2: 20 mg/m²) Dexametasona 40 mg (20 mg en > 75 años) semanal. Ciclos de 4 semanas. La dosis de carfilzomib podría ser 70 mg/m² día 1, 8, 15 (ciclo 1 día 1 y 2: 20 mg/m²) a criterio del médico.
Isa-Kd Isatuximab Carfilzomib Dexametasona	Isatuximab 10 mg/kg Ev Ciclo 1º: días 1, 8, 15, 22. A partir C2 2 día 1 y 15. Carfilzomib 56 mg/m² día 1, 2, 8, 9, 15, 16 (ciclo 1 día 1 y 2: 20 mg/m²) Dexametasona 40 mg (20 mg en > 75 años) semanal. Ciclos de 4 semanas. La dosis de carfilzomib podría ser 70 mg/m2 día 1, 8, 15 (ciclo 1 día 1 y 2: 20 mg/m²) a criterio del médico.
Isa-Pd Isatuximab Pomalidomida Dexametasona	Isatuximab 10 mg/kg Ev Ciclo 1º: días 1, 8, 15, 22. A partir C2 día 1 y 15. Pomalidomida 4 mg dia 1-21 Dexametasona 40 mg (20 mg en > 75 años) semanal.
RVD Bortezomib Lenalidomida Dexametasona	Opción 1: Bortezomib 1.3 mg/m² subcutáneo días 1, 8, 15 o 1,4, 8, 11 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 Opción 2: Bortezomib 1.3 mg/m² subcutáneo días 1, 8, 15, 22 Lenalidomida 25 mg día oral días 1-21 Dexametasona 20 mg días 1, 2, 8, 9, 15,16, 22 y 23 o 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 4 semanas
RVD lite Bortezomib Lenalidomida Dexametasona	Bortezomib 1.3 mg/m² 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 **VDT-PACE** Idem + Bortezomib **VRD-PACE**	Dexametasona 40 mg oral días 1-4 Infusión continua de 24 hs días 1-4 de cisplatino 10 mg/m2/día, doxorrubicina 10 mg/m²/día, ciclofosfamida 400 mg/m²/día y etopósido 40 mg/m²/día administrados cada 4-6 semanas Talidomida 200 mg oral por día (rango 50-200 mg) Al esquema DT-PACE se agrega Bortezomib 1.0 mg/ m2 ev días 1, 4 , 8, 11 Idem VTD-PACE pero se rota la talidomida por lenalidomida
DCEP Dexametasona Ciclofosfamida Etopósido Platino	Infusión continua de 24 hs días 1-4 de ciclofosfamida 400 mg/m2/día, etopósido 40 mg/m2/día, cisplatino 15 mg/m2/día Dexametasona 40 mg ev en bolo lento días 1-4
IRD Ixazomib Lenalidomida Dexametasona	Ixazomib 4 mg oral Dias 1,8,15 Lenalidomida 25mg oral Dia 1-21 Dexametasona 40mg Dias 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 28 dias

Enfermedad recaída

La enfermedad recaída en pacientes con MM se presenta de diferentes maneras (Tabla 18), y debe ser confirmada con diversos estudios.

Estudios a efectuar para demostrar recaída:

Hemograma, creatinina, calcio, LDH, albúmina y β2 microglobulina

Proteinograma, electroforesis en sangre y orina y cadenas livianas libres especialmente en oligo o no secretores.

Médula ósea: del(17)(p13), ganancia/amplificación 1q, deleción 1p y t(11,14) (no repetir FISH que fueron positivos al diagnóstico
Imágenes: TC total de baja dosis, PET-TC o RNM

Tabla 18. Tipos de recaída – situaciones

• Recaídas luego de una o más líneas de tratamiento
• Recaídas luego de tratamiento previo que incluyó TCPH
• 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 19)
- recaída precoz dentro del año post trasplante

Tabla 19. 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 post 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. Por definición del IMWG, se considera refractario a aquel paciente que recae y/o progresa bajo tratamiento con lenalidomida (independientemente de la dosis) o dentro de los 60 días de haberlo suspendido. La progresión de aquéllos que recibieron lenalidomida por tiempo prolongando tiene más probabilidad de responder a otro IMID que los que lo recibieron por corto tiempo y progresaron.
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.

Tratamiento primera recaída

Segunda línea luego de VRD		
Sensibles a lenalidomida	**Resistentes a lenalidomida**	**Refractarios a lenalidomida y bortezomib**
Dara-Rd Dara-Kd Isa-Kd Ixa-Rd	Dara-Kd Isa-Kd Dara-Pd Pom-Vd* Dara-Vd Kd	Dara-Kd Isa-Kd KPd*

Segunda línea luego de Dara-Rd	
Sensibles a lenalidomida	**Resistentes a lenalidomida**
KRd Kd PomVd* IxaRd	KCd* Kd PomVd* KPd*
Segunda línea luego de Dara-VMP o Dara-VTD	
Sensibles a bortezomib	**Refractarios a bortezomib**
VRd KRd Kd Ixa Rd	KRd KCd* Kd KPd*

*: Esquemas terapéuticos sugeridos, aunque no aprobados por agencia regulatoria.

**Se puede 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.

DRd: *daratumumab, lenalidomida dexametasona* ***IRd:*** *ixazomib, lenalidomida, dexametasona* ***DKd:*** *daratumumab, carfilzomib, dexametasona.* ***IsaKd:*** *isatuximab, carfilzomib, dexametasona* ***DPd:*** *daratumumab, pomalidomida, dexametasona.* ***PomVd:*** *pomalidomida, bortezomib, dexametasona.* ***DVd:*** *daratumumab, bortezomib, dexametasona.* ***Kd:*** *carfilzomib, dexametasona* ***KPd:*** *carfilzomib, pomalidomida, dexametasona.* ***KRd:*** *carfilzomib, lenalidomida, dexametasona.* ***KCd:*** *carfilzomib, ciclofosfamida, dexametasona* ***VRd:*** *bortezomib, lenalidomida, dexametasona.*

SEGUNDA OPCIÓN (1B)
DVd Kd 56 Kd70

→

SEGUNDA OPCIÓN (1B)
DVd Kd DKd Isa Kd IRd

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 y subsiguientes

Refractarios a lenalidomida y bortezomib	Refractarios a lenalidomida y sensibles a IP	Opciones Alternativas (menos preferidas)	"Triple clase refractarios" (IMId + IP + anti CD38)	Ensayos clínicos
DaraKd Isa-Kd DaraPd Isa-PD	Dara-Kd Isa-Kd Dara-Pd Isa-Pd Dara-Vd	PCd Daratumumab	Quimioterapia convencional.	Siempre que estén disponibles

DKd: *daratumumab, carfilzomib, dexametasona* ***IsaKd:*** *isatuximab, carfilzomib, dexametasona* ***DPd:*** *daratumumab, pomalidomida, dexametasona* ***Isa PD:****isatuximab, pomalidomida, dexametasona* ***DVd:*** *daratumumab, bortezomib, dexametasona.* ***PCd:*** *pomalidomida, ciclofosfamida, dexametasona*

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.*

La combinación con elotuzumab y pomalidomida, si bien está autorizada en el país, no se encuentra disponible. Existen combinaciones fuera de prospecto que incluyen ìxazomib como ixazomib, ciclofosfamida, dexametasona e ixazomib, pomalidomida, dexametasona.
Nuevas perspectivas terapéuticas en desarrollo aun no disponibles:
Existen nuevos fármacos aún no disponibles como selinexor, venetoclax, melflufen, iberdomida, y mezigdomida que ya han demostrado su eficacia y seguridad en ensayos clínicos de pacientes recaídos y refractarios con mieloma.
Terapias novedosas como anticuerpos biespecíficos (BiTEs), y la inmunoterapia adoptiva en la que los linfocitos T están diseñados con receptores sintéticos conocidos como receptores de antígeno quimérico (CAR) CAR-T , son herramientas prometedoras que en un futuro cercano ayudarán al manejo de los pacientes con MM, tanto al diagnóstico como a la recaída.

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 re- caído. Eventualmente podrían ser elegibles pacientes jóvenes, con donante, 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 de creatinina 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 cifoplastía.

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. El ajuste de dosis de los principales fármacos utilizados, se encuentra resumido en la tabla 20.

Tabla 20. 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/dia 4-7 días Alta dosis 200mg/m^2	Oral 0.11-0.19 mg/kg/dia 4-7 días Alta dosis 140mg/m^2	Oral 0.11-0.19 mg/kg/dia 4-7 días Alta dosis 140mg/m^2	Oral 0.0175-0.125 mg/kg/dia 4-7 días Alta dosis 140mg/m^2	Oral 0.0175-0.125 mg/kg/dia 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 1800 mg sc	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 21 Ajuste de dosis por toxicidad hematológica

Droga	PMN <1000/mm³	PMN <500/mm³	Plaquetas <30.000/mm³
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 sus-pen-der. 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 tra-tamiento. Si en un ciclo se interrumpen varias dosis (≥ 3 dosis durante la admi-nistración bisemanal o ≥ 2 dosis administración sema-nal), 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 tra-tamiento. Si en un ciclo se interrumpen varias dosis (≥ 3 dosis durante la administra-ción 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 re-cuento >500. Considerar G-CSF. Considerar reanudar misma dosis y ajustar lena-lidomida. Ante nuevo des-censo recuento <500, sus-pender y realizar ajuste de ixazomib.	Suspender IRD hasta re-cuento >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 de 20 mg/m² días 1 y 2; 27 mg/m² días 8, 9, 15 y 16 en el ciclo 1. A partir del ciclo 2, 27mg/m², días 1 ,2, 8, 9, 15 y 16. Esta dosis puede ser reemplazada por una dosis semanal de 56-70mg/m², días 1, 8 y 15.

En caso de toxicidad se pueden reducir las dosis: Nivel -1: 20 mg/m². Nivel -2: 15 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/ mm³ o si recuento plaquetas <75.000/mm³.
Pomalidomida, dosis inicial 4 mg. Nivel -1: 3 mg. Nivel -2: 2 mg. Iniciar ciclo con PMN >1000/mm³ y plaquetas > 50.000/mm³.

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 cardiaca.

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 cardiaca 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 – 800 mg/día, adecuado a función renal.

Debe realizarse la inmunización con vacunas antineumocóccica 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, paraplejia, 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 doxorrubicina u otros agentes quimioterapéuticos, mientras que el uso de IMiDs en combinación con dexametasona y/o eritropoyetina produce un riesgo de ETV de hasta el 70% en ausencia de anticoagulación. No hay datos basados en evidencia para el uso de DOAC en mieloma. 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: cardiaca, 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, doxorrubicina, 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 x 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

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. Leukemia. 2022; 36: 1720-48.
- Berensen JR. Updates in the treatment of multiple myeloma. Clin Adv Hematol Oncol. 2012; 10:667-9
- Bianchi G, Richardson PG, Anderson KC. Best treatment strategies in high risk multiple myeloma: Navigating a grey rea. J Clin Oncol 2014;32: 2125-32.
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022; 140: 1229–53.
- 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 et al. Multiple Myeloma: EHA - ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol. 2021 Mar;32(3):309-322.
- 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.
- Fermand 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 ofadverse 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 mieloma: 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 JHematol. 2020; 95; 548-567.
- Ronald S. Go and S. Vincent Rajkumar. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined signi-

ficance. 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.
- Zweegman S, Engelhardt M, Larocca A; EHA SWG on 'Aging and Hematology'. Elderly patients with multiple myeloma: towards a frailty approach? Curr Opin Oncol. 2017 Sep;29(5):315-321.

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 endotelial 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 1ß, 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
• Trastorno clonal de las células plasmáticas • Neuropatías	• Lesiones óseas osteoscleróticas • Aumento de los niveles de VEGF sérico • Enfermedad de Castleman	• 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, hipertricosis, 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 hipercelular 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 lq21	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 VEFG (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 sobrevidas más prolongadas que los pacientes con mieloma múltiple. La sobrevida 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. La amiloidosis de cadena liviana localizada, que afecta principalmente a las vías respiratorias, la piel o el tracto urinario y generalmente requiere solo terapia local. 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 mucha menor medida por LLC. La supervivencia (SV) está determinada principalmente por la severidad de la afectación cardíaca (la afección cardiológica marca el pronóstico de esta enfermedad).

El diagnóstico requiere de tecnología adecuada, disponible en los centros de referencia, para la tipificación del tipo de amiloide.

La disponibilidad de biomarcadores de daño de órgano blanco presintomático puede ayudar a iden tificar 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 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 y probable evolución 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 pre- senta con fatiga, disnea de esfuerzo, edemas periféricos, ingurgitación yugular y derrame pleural. También pueden presentarse con arritmias, que potencialmente pueden provocar muerte súbita o sincope, y muy raramente con infarto de miocardio debido al depósito de amiloide en las arteriolas coronarias. 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. Como así también es de utilidad la realización del *Eco Strain*.
El centellograma con Tc-99m con pirofosfato es negativo en el 95% de los casos de AL con afectación cardíaca, esta técnica, es de mucha utilidad en la práctica diaria, ya que ayuda a diferenciar en un paciente con MGUS si la afectación cardíaca es por amiloidosis AL o puede corresponder a una amiloidosis TTRwt.

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 de tipo no selectiva. La ecografía o tomografía computada por lo general 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.

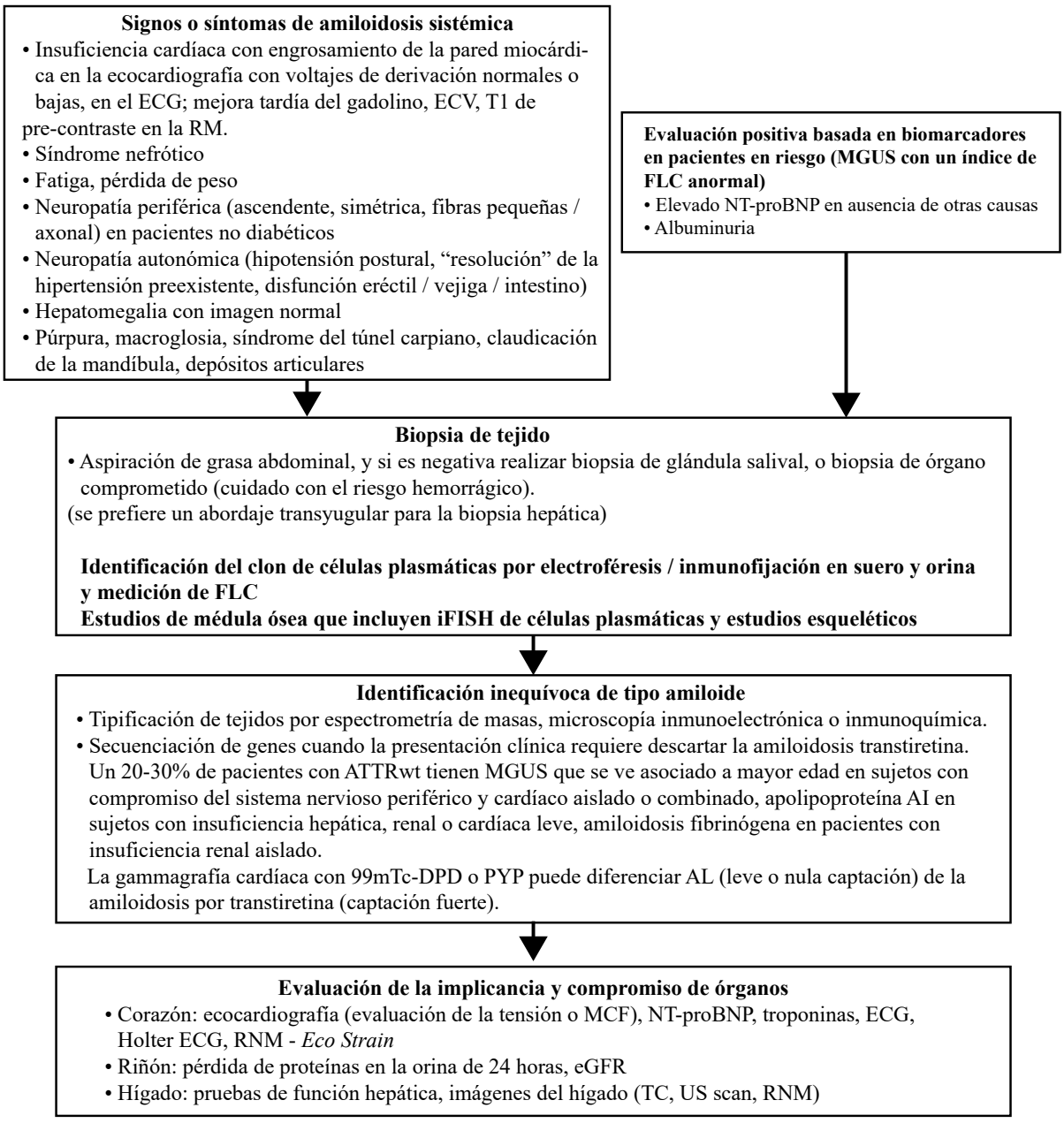
Compromiso de tejidos blandos: pueden presentarse con macroglosia, ronquera, disartria, apnea obstructiva del sueño, púrpura periorbitaria que habitualmente sucede luego de un trauma menor o esfuerzo físico, agrandamiento de glándulas submaxilares, xerostomía y compromiso periarticular que causa el signo 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. (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 de 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).

Cuadro 1



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%). (Tabla 2).

Los pacientes con t(11;14) tienen menor tasa de respuesta y menor sobreviva global cuando se tratan con bortezomib, y deben ser considerados candidatos a TAMO con dosis estándar de melfalán. En la actualidad, este grupo de pacientes podrían también beneficiarse con el uso de venetoclax.

Las trisomías se asocian a menor sobrevida 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 sobrevida 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	• NT-proBNP>332 ng/L • cTnT> 0.035 ng/mL (o cTn- I>0.01ng/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 • BP sistólica <100 mmHg • NT-proBNP>8500ng/L	a. No hay factores de alto riesgo b. Un factor de alto riesgo c. Dos factores de alto riesgo

Mayo Clinic Revisado / Actualizado	• 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<50ml/min por 1,73 m² 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 requiere 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. 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<8500 pg/L) - CPMMO<10%	14-40 meses	25-30%
Riesgo Alto	- Mayo III y - Mayo actualizado III-IV (NT proBNP<8500 pg/L) - CPMMO>10% sin criterios de MM	9-20 meses	25-30%
Muy Alto Riesgo	- Mayo III y - Mayo actualizado IV (NT proBNP<8500 pg/L) - CPMMO>10% y criterios de MM	3-6 meses	10-15%

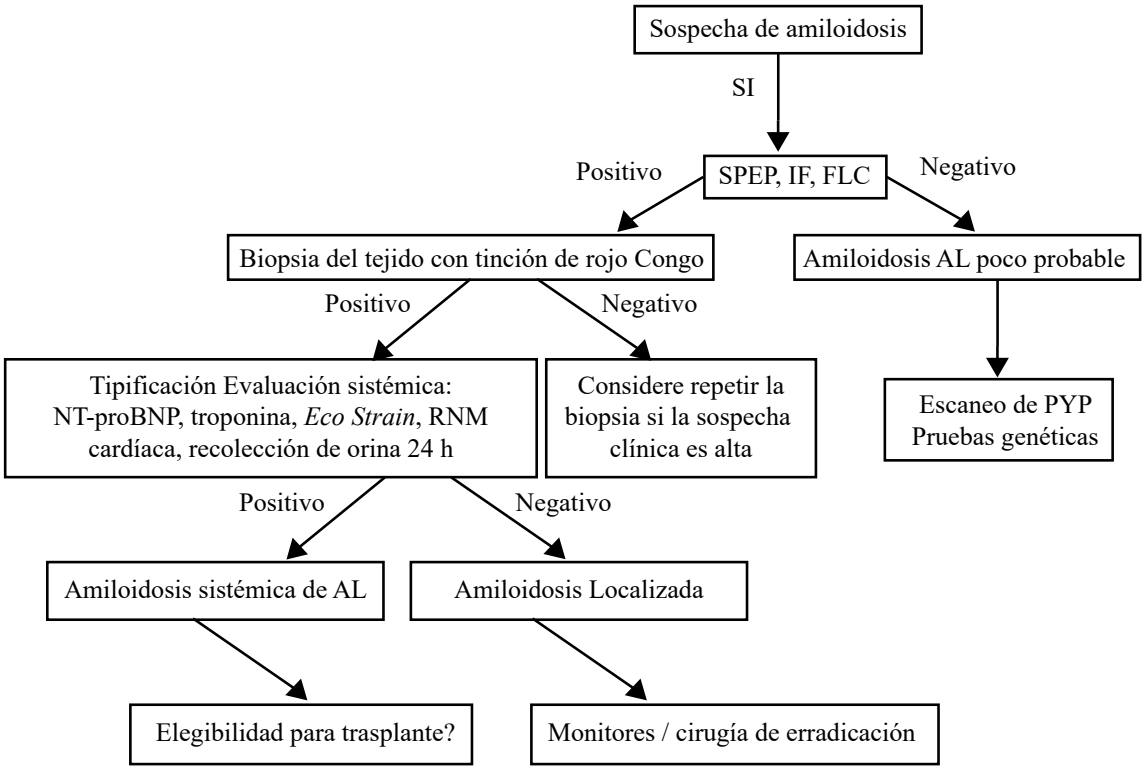
Tabla 6

Criterios validados para valoración de la respuesta temprana en la amiloidosis AL

Criterios de respuesta	Definición
Respuesta hematológica • Respuesta completa • Muy 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 como >25% de disminución en la eGFR
Respuesta hepática	50% de disminución en el valor anormal de la fosfatasa alcalina 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

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.

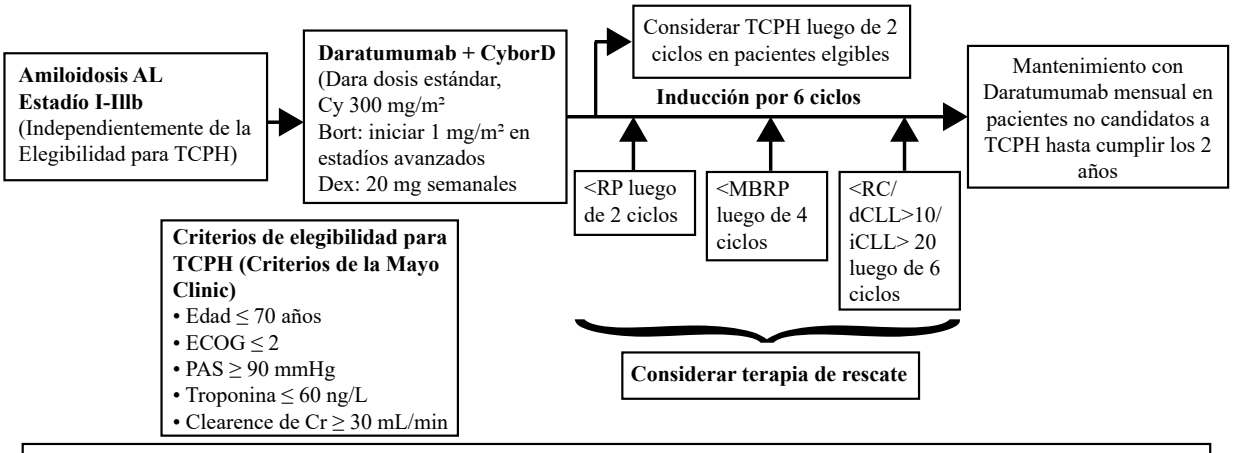
Debe tenerse en cuenta que el régimen de condicionamiento pre TAMO idealmente será con melfalán 200 mg/m² ya que dosis menores han demostrado menor supervivencia (169 vs 54 meses respectivamente).

Pacientes con baja carga tumoral, pueden acceder directamente a trasplante autólogo (1A)

El esquema daratumumab SC + CyBorD (1A) demostró mejores resultados en comparación con CyBord; profundizando la respuesta hematológica y duplicando las tasas de respuestas cardíacas y renales. **(Tabla 7)**.

Melfalan-Dex podría utilizarse como esquema terapéutico en paciente NO candidatos a TAMO con neuropatía severa.

Tabla 7.

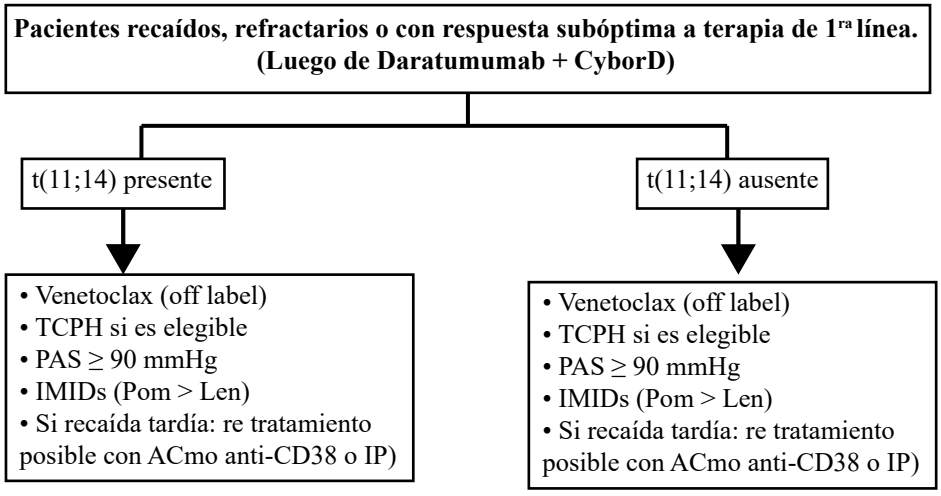


TCPH: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, Cy: ciclofofamida, Bort: Bortezomib, Dex: dexametazona, RP: respuesta parcial, MBRP: muy buena respuesta parcial, RC: remisión completa, dCLL: diferencia de cadenas livianas libres, iCLL: cadena liviana libre involucrada, PAS: presión arterial sistólica.

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 (elevación del NT-proBNP).
Si el paciente no pudo realizar en primera línea con daratumumab, esta droga sería la principal a tener en cuenta ante una recaída y/o progresión.
Teniendo en cuenta que siempre debe considerarse la participación en ensayos clínicos, a continuación, se detallan algunos esquemas con resultados muy alentadores.

Tabla 8.



Bibliografía

- Giovanni Palladini, Paolo Milani, and Giampaolo Merlini, Management of AL amyloidosis in 2020. (Blood. 2020;136(23):2620-2627)
- Giovanni Palladini, Efstathios Kastritis, 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 Amyloidois: A European Retrospective Series of 150 Patients. Blood. 2018 132:3264.
- 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.
- Dispenzieri Angela, Buadi Francis, Kumar Shaji et al. Treatment of Inmunoglobulin Light Chain Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement. Mayo Clinic Proc. 2015 August; 90(8):1054-1081.
- 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.

Macroglobulinemia de Waldenström *(Guía realizada en colaboración con la Subcomisión de Linfomas de la SAH)*

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 infiltación.

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 (Síndrome de Bing-Neel)	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, calam-bres, 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 GM1	Neuropatía periféri-ca sensitivo motora	Inestabilidad, temblor ye disfunción sensorial vibratoria prominente pero con poca participación motora, pareste-sias, disestesias, dolores lacerantes, ataxia y atrofia mus-cular en estadios avanzados
Actividad de anticuerpo anti IgG	Crioglobulinemia (Tipo II)	Púrpura, ulceraciones, artralgias, glomerulonefritis, neuro-patía sensitivo-motora
Actividad de anticuerpo anti GR (anti I/i)	Aglutininas frías	Anemias hemolíticas, fenómeno de Raynaud, acrociano-sis, livedo reticularis
Depósito de agregados amorfos de IgM	Disfunción orgánica	Piel: pápulas, enfermedad bullosa, rash (síndro-me de Schnitzler) 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 esplenomega-lia, 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 deleción de parte del brazo largo del cromosoma 6 (del6q) observada en 30-50% de los pacientes con MW y en el 4-6% de los MGUS IgM, relacionada a la transición de MGUS IgM a MW. La misma involucra una mínima región de deleción ubicada entre 6q14.1-6q27 y determina la pérdida de numerosos genes con importante función regulatoria (Guerrera et al, 2018). Esta anomalía se encuentra asociada a anemia, hipogammaglobulinemia, altos niveles de B2M, IgM y LDH, bajo recuento de plaquetas y aumento de infiltración de la MO, así como corta sobrevida libre de tratamiento y global (García-Sanz et al, 2021; Krzisch et al, 2021). Pueden observarse otras alteraciones como: del13q (11-15% de los casos), trisomía 18 (15-20%), del17p (7-20%), trisomía 4 (8-12%), trisomía 12 (5-8%) y del11q (5-7%), encontrándose una asociación significativa entre las trisomías 4 y 18 (Nguyen-Khac et al, 2013; Krzisch et al, 2021). El 15% de los casos presenta cariotipo complejo. Las alteraciones de TP53 y los cariotipos complejos se encuentran asociados a corta sobrevida libre de progresión y global, en tanto que los pacientes con trisomía 4 presentan bajos niveles de hemoglobina y plaquetas <100 x 109/L, con aumento de infiltración de la MO.

Estudios de secuenciación masiva de última generación (NGS) 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 el 95-97% de los pacientes con MW y en el 40-60% 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. $MYD88^{L265P}$ induce la activación de NK-kB y el desarrollo neoplásico. Se han identificado otras variantes que incluyen S219C, M232T y S243N, observadas en muy baja frecuencia (1-2%) (Krzisch et al, 2021). La ausencia de mutación $(MYD88^{WT})$ se asocia a mayor edad, menor infiltración de la MO y compromiso extramedular, un curso clínico más agresivo con menor SV, mayor riesgo de muerte y de transformación a linfoma B difuso de células grandes que los casos portadores de $MYD88^{L265P}$ (Varettoni et al, 2017; Treon et al, 2018). Alrededor del 7% de los pacientes $MYD88^{WT}$ presentan mutaciones de otros genes como *ARID1A*, *MLL2*, *CD79A*/*CD79B* o *TNFAIP3*. Asimismo, se ha encontrado asociación entre $MYD88^{L265P}$ y la del6q, sugiriendo roles compartidos de ambos eventos genómicos, siendo muy rara la presencia de esta alteración en los casos $MYD88^{WT}$.

El 30-40% de los casos con MW y el 4-20% de los MGUS IgM presentan mutaciones en el gen *CXCR4 (G-protein coupled receptor)* (2q22), un receptor de quemokina que promueve la SV, migración y adhesión al estroma de la MO a través de la interacción con su ligando *CXCL12* (Xu et al, 2016; Gertz, 2019). Prácticamente todos los pacientes que tienen mutación de *CXCR4* también portan la mutación de *MYD88*, no obstante, pueden observarse casos con $MYD88^{WT}$ y *CXCR4* mutado (5%) (Castillo et al, 2019a). Las mutaciones de *CXCR4* se asocian con cariotipo complejo (particularmente de alto riesgo) y alteraciones de TP53. Las variantes de *CXCR4* son mayoritariamente *nonsense* (NS) (sin sentido) (56%) o *frameshift* (FS) (corrimiento del marco de lectura) (35%), siendo la variante NS más común *S338X* (50% del total). La misma genera un codón stop y una proteína truncada, y se asocia a formas agresivas de la enfermedad. Los pacientes con $MYD88^{L265P}/CXCR4^{WHIM/NS}$ tienen mayor compromiso de la MO y altos niveles séricos de IgM, más riesgo de hiperviscosidad, mayor requerimiento de tratamiento, y son más propensos a padecer enfermedad de von Willebrand adquirida. Los casos con $MYD88^{L265P}/CXCR4^{WHIM/FS}$ o $MYD88^{L265P}/CXCR4^{WHIM/WT}$ presentan compromiso de la MO y niveles séricos de IgM intermedios, mientras que aquellos con $MYD88^{WT}/CXCR4^{WHIM/WT}$ (5-10% de los pacientes) tienen el peor pronóstico con baja infiltración de la MO y corta SLP y global (Hunter et al, 2014; Treon et al, 2014; Gertz, 2019; Stanganelli et al, 2021). Los casos con $MYD88^{L265P}/CXCR4^{WHIM/NS}$ o FS tienen menor compromiso ganglionar y menores niveles séricos de β2M respecto de aquéllos con MYD88L265P/CXCR4WHIM/WT (Treon et al, 2014). En cuanto a la relación de estas mutaciones con los diferentes esquemas de tratamiento, distintos estudios muestran la eficacia de ibrutinib en los pacientes sintomáticos con $MYD88^{L265P}/CXCR4^{WHIM/WT}$, en tanto que se observa menor tasa de respuesta en los casos con mutaciones de *CXCR4*, particularmente en aquéllos con $CXCR4^{WHIM/NS}$, obteniéndose mejores resultados con zanobrutinib, mientras que los pacientes con $CXCR4^{WHIM/FS}$ no presentan diferencias respecto de los casos con $CXCR4^{WHIM/WT}$ (Treon et al, 2018; Castillo et al, 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 crioaglutininas 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.
- El valor del estudio de PET-TC como método diagnóstico y/o pronóstico no se encuentra establecido en MW (a diferencia del MM o otras enf. linfoproliferativas).

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 linfoide. 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% trisomia 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	0-1 (excepto edad)	Edad ≥65 años ó 2	≥3
SG a 5 años (%)	87	68	36
Factor de Riesgo	**Puntaje**		
Edad ≥65 años	1		
Hemoglobina ≤11.5 g/dl	1		
Plaquetas≤100.000x10⁹/l	1		
B-2 microglobulina>3 mg/dl	1		
IgM>3000 mg/dl	1		

**Adaptado de Morel et al. International prognostic scoring System for Waldenstöm'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*

	IgM sérica monoclonal	Valor IgM sérica	Médula ósea	Enf. extramedular
Respuesta completa. (RC)	Ausencia de IgM monoclonal por electroforesis e IF	Normal	Morfología normal sin evidencia LPL	Ausente [1]
Muy buena respuesta parcial. (MBRP)		Reducción ≥ 90% de IgM sérica. Rango normal IgM		
Respuesta parcial. (RP)		Reducción ≥ 50%, pero <90% en niveles de IgM		
Respuesta menor. (RM)		Reducción ≥ 25% pero <50% en niveles de IgM		
Enf estable. (EE)		Reducción <25% de IgM Aumento < 25% de IgM		
Enf progresiva[2]. (EP)		≥ 25% aumento IgM. Debe ser reconfirmada de manera secuencial.		Cualquier nueva lesión > 1.5 cm Aumento > 50% en sitios de lesión extramedular previa. Cualquier lesión nueva compatible con transformación

**Adaptado de Consenso de criterio de respuestas IWWM-11. (Treon S et al. Seminars in Hematol.2023) 1- En caso de enfermedad extramedular presente al diagnóstico, se considerará resolución completa o disminución del tamaño de los ganglios < 1,5 cm o disminución del tamaño del bazo < 15 cm, o resolución completa de cualquier masa. 2- La enfermedad progresiva debe confirmarse si se utiliza el valor de IgM. Se requiere aumento ≥ 25% del nivel de IgM sérica con un aumento mínimo de 500 mg/dl desde el mínimo valor alcanzado en 2 mediciones continuas. En caso de que una medición cumpla con el criterio de EP y la consecutiva no, el paciente NO habrá cumplido con el criterio hasta que DOS mediciones consecutivas muestren EP.*

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/m², dexametasona 40 mg IV en día 1, ciclofosfamida 100 mg/m² cada 12 hs oral días 1 a 5, cada 21-28 días por 6 ciclos.
BR	Rituximab 375 mg/m² día 1, bendamustina 90 mg/m² días 1 y 2, cada 28 días por 6 ciclos.
R-cladribine	Rituximab 375 mg/m² día 1, cladribine 0,1 mg/kg/día, días 1 a 5, cada 28 días por 6 ciclos.
R-fludarabina	Rituximab 375 mg/m² semanal por 8 semanas, fludarabina 25 mg/m²/día, días 1 a 5, cada 28 días por 6 ciclos.
FCR	Rituximab 375 mg/m² día 1, fludarabina 25 mg/m² días 2 a 4, ciclofosfamida 250 mg/m² días 2 a 4, cada 28 días por 6 ciclos.
BDR	Ciclo Nº 1: bortezomib 1,3mg/m² bisemanal por 2 semanas, seguido de 5 ciclos de ritu-ximab 375 mg/m² día 1 + dexametasona 40 mg día 1 a 4, bortezomib 1.6mg/m² por se-mana 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/m²/día VO (6 mg/m²/día si > 75 años) por 10 días, cada 28 días por máximo de 12 ciclos.
Fludarabina (monodroga)	40 mg/m²/día VO (30 mg/m²/día si > 75 años) por 5 días, cada 28 días por 6 ciclos.
CzRD	Inducción: carfilzomib 20 mg/m² (ciclo 1) y 36 mg/m² (ciclos 2-6), con dexametasona 20 mg EV días1, 2, 8 y 9 y rituximab 375 mg/m², días 2 y 9 (luego de carfilzomib y dexa-metasona) cada 21 días. Mantenimiento (inicia a las 8 semanas posteriores a inducción): carfilzomib 36 mg/m² y dexametasona 20 mg EV días 1 y 2 y rituximab 375 mg/m² en día 2, cada 8 sema-nas 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.
- Zanubrutinib 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
- Inhibidores de BTK covalentes*
- Ibrutinib
- Ofatumumab
- Obinutuzumab
- Everolimus
- Carfilzomib

* hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. El ibrutinib fue 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.
Inhibidores de BTK de 2da generación: zanubrutinib (aprobado por ANMAT en Julio 2023) y acalabrutinib (no aprobado por ANMAT al momento de la redacción de esta guía), presentan un perfil de toxicidad más favorable. El estudio ASPEN (fase 3) comparó zanubrutinib e ibrutinib tanto en 1L como ulteriores. Con más de 4 años de seguimiento se demostró que zanubrutinib alcanza una mejor calidad de la respuesta (más cantidad de VGPR, aún en pacientes con CXCR4 mutado), y más sostenida (aún en pacientes con MYD88 WT) y menor tasa de fabricación auricular, sangrado mayor y discontinuación por eventos adversos. Por el contrario, zanubrutinb presenta más tasas de neutropenia no asociada a mayor cantidad de infecciones, predominantemente en los primeros meses de tratamiento.

Ibrutinib: dosis 420 mg/día vía oral
Zanubrutinib: dosis 320 mg/día o 160 mg c/12 hs vía oral. (aprobado por FDA y EMA)
Acalabrutnib: dosis 100 mg c/12 hs vía oral. (aprobado por FDA)
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 valorase 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.

Compromiso del sistema nervioso central (síndrome de Bing-Neel)
Las opciones terapéuticas deben incluir agentes que penetren la barrera hemato-encefálica. Esquemas recomendados incluyen bendamustina, fludarabina y cladribina. Ibrutinib demostró ser efectivo en pacientes con síndrome de Bing-Neel, incluso en formas tumorales, con adecuada tolerancia clínica. Debido a su elevada morbimortalidad se sugiere reservar metotrexato y citarabina en dosis altas para pacientes recaídos y clínicamente aptos.

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

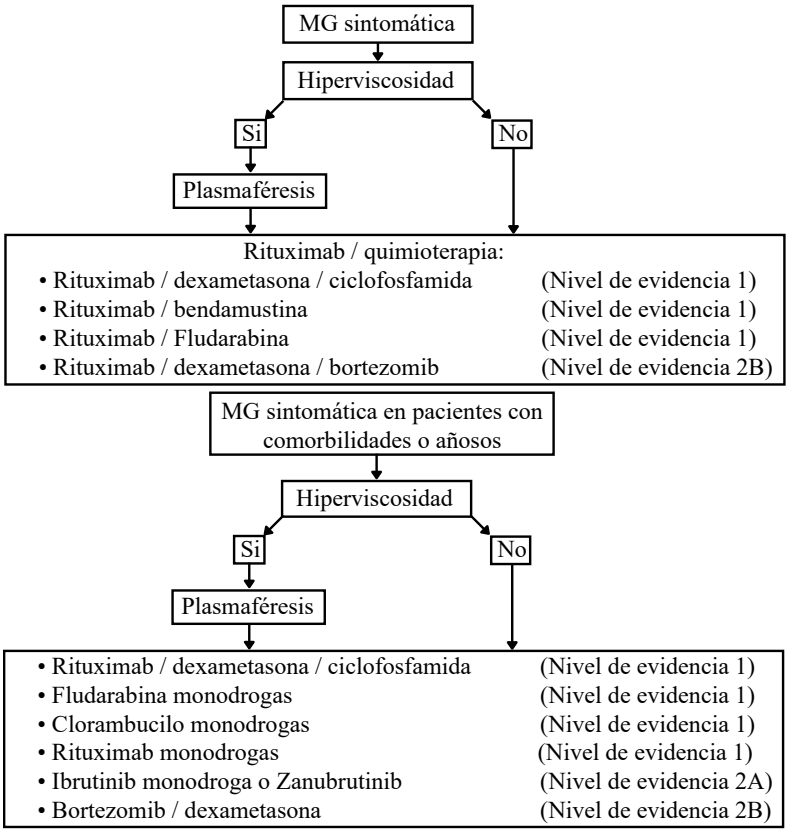
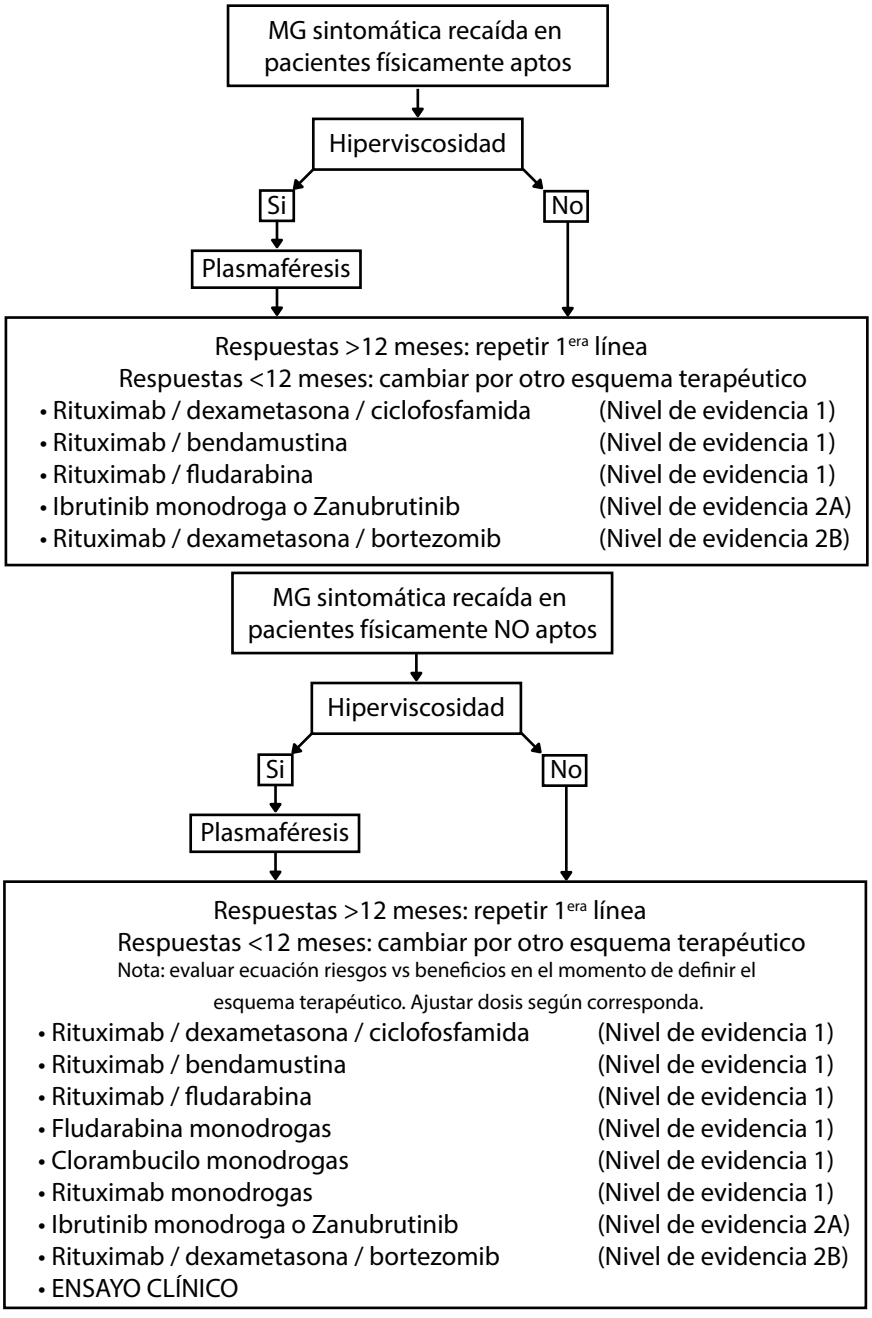


Gráfico 2. Algoritmos de tratamiento de la recaída. Pacientes asintomáticos se recomienda observación.



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.
- Castillo JJ, Moreno D, Arbelaez M, Hunter Z, Treon S. CXCR4 mutations affect presentation and outcomes in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: A systematic review. Expert Rev Hematol. 2019a; 12: 1-9.
- Castillo JJ, Xu L, Gustine J, et al. CXCR4 mutation subtypes impact response and survival outcomes in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia treated with ibrutinib. Br J Haematol. 2019b; 187:356-3.
- García-SanzR, Jimenez C, González de la CalleV et al. A safety profile of medication used to treat Waldenstrom's macroglobulinemia. Expert Opin Drug Saf. 2018;17:609-21.
- GertzM. Waldenstrom macroglobulinemia: 2023 up date on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2023;98: 348-58.
- Castillo JJ, Treon SP. How we manage Bing-Neel syndrome. Br J Haematol. 2019 Nov;187(3):277-285. doi: 10.1111/bjh.16167. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31430829.
- 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.
- Krzisch D, Guedes N, Boccon-Gibod C, et al. Cytogenetic and molecular abnormalities in Waldenström's macroglobulinemia patients: Correlations and prognostic impact. Am J Hematol. 2021; 96: 1569-79.
- Treon SP, Gustine J, Xu L y col: MYD88 wild-type Waldenstrom macroglobulinaemia: Differential diagnosis, risk of histological transformation, and overall survival. Br J Haematol. 2018; 180: 374-80.
- PaludoJ, AbeykoonJ, ShredersA et al. Bendamustine and rituximab vs dexametasone, rituximab, and cyclophosphamide in patients with Waldenström 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 Waldenström macroglobulinemia. Br J Haematol. 2018;181:737-51.
- Stanganelli C, Cabrera J, Slavutsky I. Macroglobulinemia de Waldeström. Estudios citogenéticos y moleculares. Hematologia. 2021; 25: 21-23.
- Treon SP, Cao Y, Xu L et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival 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.
- Treon SP, et al. Genomic Landscape of Waldenström Macroglobulinemia and Its Impact on Treatment Strategies. J Clin Oncol 2020. 38:1198-1208.
- Tam CS, García Sanz R, Opat S, et al. The ASPEN Study. Presented at the 2022 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), June 3-7, 2022; Chicago, IL.
- Castillo J, Buske Ch, Trotman J et al. Bruton tyrosine kinase inhibitors in the management of Waldenström macroglobulinemia. Am J Hematol. 2022; 1-10.

Hemofilia

Coordinadoras:
Garbiero, Susana
sugarjp@gmail.com

Neme, Daniela
dneme@hemofilia.org.ar

Autores:
Campregher, Gabriel
Cocca, Andrea
Costa, Alejandra
Do Nascimento, Patricia
Garbiero, Susana
Golobuzky, Verónica H
López, María José
Moscatelli, Malena
Neme, Daniela
Pierdominich, Marta
Portalez, Ana
Quinteros, Rosana
Radic, Pamela
Romero Maciel, Ángeles
Rosetti, Liliana
Sliba, Gabriela
Schwery, Maya
Del Río, Lina

Declaración de conflictos de interés:
Daniela Neme declara haber recibido honorarios por parte de CSL, Biomarin, Sanofi, Novonordisk y Takeda por concepto de conferencias, actividades educativas y consultorías. Andrea Cocca declara haber recibido honorarios por parte de Novonordisk, Kedrion por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Gabriela Sliba declara haber recibido honorarios por parte de Novonordisk, Roche y Bayer por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos te interés.

Índice

Definición, manifestaciones clínicas, clasificación y diagnóstico 221
Cuidados generales o situaciones especiales 222
Agentes hemostáticos 224
Tratamiento de las hemorragias 225
Manejo odontológico 226
Manejo de cirugías 226
Profilaxis en pacientes con hemofilia 227
Inhibidores en hemofilia 228
Manejo del paciente con inhibidores 228
Tratamiento de eventos hemorrágicos 229
Profilaxis en pacientes con hemofilia e inhibidor 230

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 antinflamatorios (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 antinflamatorios 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. Si el nivel de FVIII/FIX fuera entre 5-40% se define diagnóstico de hemofilia leve, entre 1-5% hemofilia moderada y <1% hemofilia severa. En estos casos la mujer no se diferencia-

ría, en cuanto al riesgo de presentar hemorragias, de un hombre con hemofilia con los mismos niveles de FVIII/FIX y debería recibir tratamiento similar. Algunas mujeres portadoras con niveles de FVIII/FIX entre 40-60% pueden presentar hemorragias y se definen entonces como portadoras sintomáticas. Aproximadamente un tercio de las portadoras tiene sangrados similares a los de un hombre con hemofilia leve, además de otros más específicos como menorragias, hemorragias posparto, dismenorrea o anemia persistente.

» La terapia hormonal combinada (anticonceptivos orales, subcutáneos o transdérmicos) o el dispositivo intrauterino con levonorgestrel son útiles para el control de menorragias. Los antifibrinolíticos orales también resultan efectivos. En mujeres portadoras con niveles FVIII<50% se recomienda realizar prueba de desmopresina para determinar su utilidad como opción de control de hemorragias.

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 determinar el riesgo hemorrágico durante el parto y el posparto. Para el parto, los nivele de FVIII/FIX de las mujeres portadoras deberán ser ≥50%. El parto debería realizarse en un hospital con acceso a especialistas en hemofilia. La anestesia de bloqueo regional (epidural) no está contraindicada si los resultados de las pruebas de coagulación son normales y el nivel de FVIII/FIX es > 50 % con o sin tratamiento.

Los niveles de FVIII de las portadoras descienden rápidamente después del parto, alcanzando los niveles basales entre los 7-10 días posparto. Es importante el monitoreo de los niveles de FVIII posparto, siendo necesario mantenerlos en nivel >50% por lo menos 3 días posparto vaginal y durante 5 días post cesárea. Se recomienda el seguimiento durante aproximadamente 1-2 meses posparto para monitorear una posible hemorragia.

» 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.

Enfermedad cardiovascular y hemofilia

Las personas con hemofilia (PCH) presentan ateroesclerosis en tasas similares a las de la población general. Numerosos estudios informan incremento de la prevalencia de hipertensión arterial (HTA) desde los 30 años de edad, independiente del tipo y severidad de la hemofilia. La HTA es la principal causa de hemorragia en sistema nervioso central (SNC) en adultos.

Recomendaciones:

» Prevenir y manejar los **factores de riesgo cardiovascular** de la misma forma que la población general

» Ofrecer el mismo tratamiento de la **enfermedad coronaria** que a la población general.
  - para **cateterismo diagnóstico:** elevar nivel de FVIII/IX a más de 50% y mantener >30% por 72 hs.
  - todo procedimiento de **intervención percutánea** requiere niveles de FVIII/IX de 80-100% y luego 30%.
  - no se recomienda el uso de DDAVP (desmopresina).
  - el acceso radial es de preferencia.
  - los *stents liberadores de droga* pueden utilizarse.
  - *antiagregación* con una sola droga: mantener nivel valle >1-5%.
  - *doble antiagregación:* mantener nivel valle 5-15%.
  - El uso de **terapia fibrinolítica** sólo puede considerarse después de corrección completa de la hemostasia con factor de coagulación deficiente.
  - **Cirugía de bypass coronario:** mantener niveles de FVIII/IX 80-100% los primeros 3 días (bolo inicial y otro al salir de bomba). Uso de infusión continua para niveles estables. Luego niveles >50% hasta día 10-14. Uso concomitante de antifibrinolíticos, sin demostración de influencia en resultados. (heparina y protamina esquema estándar).

» Se prefieren las **válvulas biológicas** (para evitar la necesidad de anticoagulación a largo plazo). Considerar TAVI (implantación de válvula aórtica transcatéter). Anticoagulación oral por 3 meses (RIN:

2-3) y mantener niveles FVIII/FIX ≥ 15%. En **prótesis mecánicas,** se deben mantener niveles de factor no inferiores a 30%.
» En **fibrilación auricular:** pacientes con nivel basal <20% con muy alto riesgo de accidente cerebrovascular, en quienes se considere la anticoagulación oral, se deben mantener niveles de FVIII/IX 15-30% (antagonistas vitamina K o aco directos). En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo y alto riesgo de hemorragia (en quienes la anticoagulación oral no puede ser llevada a cabo), se recomienda el cierre percutáneo del apéndice auricular izquierdo o ablación/cardioversión.
» La **tromboprofilaxis farmacológica** en cirugía ortopédica mayor es controvertida.
» Actualmente no existe un consenso sobre el **tratamiento del tromboembolismo venoso** en PCH. Se sugieren dosis terapéuticas de anticoagulantes cuando los niveles del factor de coagulación deficiente se mantienen por encima de 15-30%, durante 6-8 semanas.
» En pacientes con hemofilia e inhibidor se aceptan bajas dosis de aspirina. No clopidogrel. No trombolíticos. No anticoagulación.

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 μg/kg/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 mg/kg cada 8 hs. por vía oral (15 mg/kg EV).
  • Ácido ε amino caproico: 50-100 mg/kg cada 6 horas (dosis máxima 24 g/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 ≥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 24-48 horas y reposo. Evaluar causas de hematuria (infección, litiasis, etc.). Si persiste, 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 ≥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.

» o Hemorragias postparto: administrar factor de reemplazo de inmediato. La terapia de reemplazo de factor, los antifibrinolíticos y la terapia hormonal son las otras terapias para su tratamiento. La DDAVP se recomienda ocasionalmente en el período posparto para portadoras de hemofilia A.

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 ≥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 ≥ 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 (PP)	Tratamiento regular continuo que comienza a aplicarse: • 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 (PS)	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: • 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 ≥ 0,6 UB (Unidades Bethesda)/ml. El mayor riesgo de desarrollo de inhibidor se presenta en las primeras 20 exposiciones al FVIIII/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.
- 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.
- Van Galen K, et al. A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: communication from the SSC or the ISTH. J. Thromb Haemost. 2021;19:1883–1887.
- S Shapiro, G Benson, G Evans. Cardiovascular disease in hereditary haemophilia: The challenges of longevity. *Br J Haematol*. 2022;197:397–406.
- V Ferraris, L Boral, A Cohen. Consensus Review of the Treatment of Cardiovascular Disease in People With Hemophilia A and B. *Cardiology in Review.* 2015;23:53–68.
- P Lin MD, Y Yao. Perioperative Management of Hemophilia A Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Literature Review of Published Cases. *J Cardioth and Vasc Anesth.* 2021;35:1341-1350.

Hemostasia y trombosis

Coordinadoras:
Gallo, Maria del Carmen
emecegallo@yahoo.com.ar

Sanchez Lucero, Analía
sanchezluceros@gmail.com

Índice

Enfermedad de von Willebrand 235
Microangiopatía Trombótica (MAT) en adultos y niños..... 249
Trombocitopenia inmune 263
Trombofilia..... 275
Trombofilia y embarazo 285
Manejo de antiagregantes plaquetarios en la práctica diaria 291
Miocardiopatías y trombos intracavitarios tratamiento anticoagulante 313
Anticoagulación en prótesis valvulares cardíacas..... 325
Manejo de la anticoagulación periablación y cardioversión eléctrica en fibrilación auricular... 337
Recomendaciones para el manejo de la terapéutica anticoagulante en el perioperatorio y procedimientos invasivos..... 343
Agentes antitrombóticos en cardiopatías pediátricas congénitas y adquiridas 351
Trombocitopenia inducida por heparina (HIT)..... 359
Trombosis venosa en sitios inusuales 375
Hemofilia Adquirida..... 389

Enfermedad de von Willebrand

Coordinadoras:
Fondevila, Carlos
c_fondevila@hotmail.com

Xavier, David Luis
xavierhematol@yahoo.com.ar

Autores:
Benzadon, Ricardo
Cambiazzo, Silvia
Rondot Radío, Pedro
Sánchez Luceros, Analía
Siccardi, Mariana

Declaración de conflictos de interés:
Analía Sánch 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

Introducción y epidemiología 237
Biosíntesis del VWF y modulación por factores no genéticos 237
Clasificación 238
Clínica 238
Diagnóstico de laboratorio 239
El paciente con bajo VWF 241
Tratamiento: desmopresina, antifibrinolíticos, hemocomponentes y hemoderivados 242
Profilaxis del sangrado recurrente 244
Terapia antitrombótica en pacientes con von Willebrand 244
von Willebrand adquirido 245
von Willebrand en la mujer: menorragia y otros problemas ginecológicos. Embarazo y parto . 245

Abreviaturas

Ag	antígeno
BAT	*bleeding assesment tool*
CB	unión a colágeno
Co	cofactor de ristocetina
DES	*drug eluting stent*
DIU	dispositivo intrauterino
DDAVP	deamino d-arginina vasopresina o desmopresina
FVIII:C	factor VIII coagulante o funcional
GP	glicoproteína
HMWMs	multímeros de alto peso molecular
N	Normandy (una de las variantes del tipo 2)
PBAC	*pictorial blood assesment chart*
pp	propéptido
PT VWD	seudo von Willebrand o von Willebrand tipo plaquetario por alteración GPIb
rFVIIa	factor VII activado recombinante
RIPA	*ristocetin induced platelet agglutination*
UHMWMs	multímeros de ultra alto peso molecular
VWD1-2-3	enfermedad de von Willebrand tipo 1-2-3
VWF	factor de von Willebrand
VWF:Act	actividad del factor de von Willebrand

Introducción y epidemiología

La enfermedad de von Willebrand es el desorden hemorrágico hereditario más frecuente. Se debe a la deficiencia o disfunción del VWF, una glicoproteína plasmática adhesiva que media la adhesión plaqueta-plaqueta y al colágeno subendotelial en zonas de alto *shear* o de injuria vascular. También se une y estabiliza al factor VIII circulante, contribuyendo a formar el coágulo de fibrina. VWD es usualmente hereditaria transmitida de manera autosómica dominante, aunque hay formas recesivas. El comportamiento clínico es heterogéneo: casos asintomáticos, casos con hemorragias cutáneo-mucosas, sangrado post desafíos hemostáticos y hasta sangrados con riesgo vital. El diagnóstico requiere una consideración cuidadosa de los síntomas hemorrágicos, del laboratorio y de los múltiples factores que modifican los niveles del VWF. Esto último explica que, no infrecuentemente, el paciente sospechoso deba estudiarse en más de una ocasión.
Distintas publicaciones estimaron prevalencias desde 1% a 1 x 10000. Entre 0.5 y 2% de la población presenta valores subnormales de VWF. En su mayoría se trata de descensos leves, sin alteración en el gen VWF y con baja heredabilidad. La relevancia clínica de estos casos de VWF ‘’algo bajo’’ es incierta y en el pasado se dudaba que fueran casos reales de VWD. Actualmente, y en presencia de síntomas hemorrágicos, estos casos se consideran VWD1. Aproximadamente 1-2 x 1000 serán formas clínicamente relevantes que llevan a la consulta por síntomas. Entre 1 y 6 x 1000000 serán formas severas con sangrado mayor.

Biosíntesis del VWF y modulación por factores no genéticos

El locus VWF se ubica en Cr12p. El gen se expresa en células endoteliales y megacariocitos, donde se almacena en los cuerpos de Weibel-Palade y en los gránulos alfa. El VWF plasmático deriva principalmente de la síntesis endotelial y es secretado en respuesta a diferentes estímulos, estrés, desmopresina o durante la activación plaquetaria. El VWF liberado a la circulación en la fase aguda se acompaña de un aumento paralelo del FVIII:C.
VWF es una proteína multimérica. Resulta del ensamblaje de subunidades idénticas que forman cadenas lineales de tamaño variable. La síntesis es compleja:

- Megacariocitos y endotelios sintetizan un monómero precursor (pre-pro-VWF) que viaja al retículo endoplásmico, pierde el “pre” y se dimeriza. El pro-VWF viaja al Golgi donde se multimeriza y glicosila, incorporando antígenos del grupo AB0.
- Los multímeros se almacenan en los cuerpos de Weidel-Palade de células endoteliales y α-gránulos plaquetarios. Una vez secretados a plasma, los multímeros y el propéptido se disocian.
- Los multímeros más grandes (UHMWM) son hiperreactivos (tienen mayor unión a GPIbα) y son capaces de adherir plaquetas espontáneamente. Una parte es liberada al plasma donde, gracias a la acción proteolítica de ADAMTS13, se fragmentan en multímeros más pequeños.
- Finalmente, los multímeros son aclarados por los macrófagos hepáticos y esplénicos. La velocidad de aclaramiento es mayor cuanto mayor sea el grado de glicosilación, lo que explica el menor nivel plasmático de VWF en individuos del grupo sanguíneo 0.

El 65% de la variación en los niveles de VWF está dada por la genética (locus VWF y otros loci). El 30% está en relación con el grupo sanguíneo AB0. Finalmente, diferentes factores ambientales y adquiridos pueden modificar los niveles de VWF (Tabla 1). En los extremos de la vida (neonatos y ancianos) los valores están más elevados.

Tabla 1. Factores capaces de modificar los niveles de VWF

Aumento	Disminución
• 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 *VWD adquirido	• Hipotiroidismo* • Ácido valproico* • Grupo sanguíneo 0 • Anticuerpos anti-VWF*

Los individuos del grupo sanguíneo 0 tienen hasta un 25% menos VWF que los otros grupos AB0, y algunos de estos sujetos presentarán niveles de VWF que caen algo por debajo del límite inferior normal. Será de importancia fundamental recabar correctamente la historia de sangrado, para definir si el paciente es un VWD real: la mayoría de estos casos no tendrá antecedentes personales ni familiares de sangrado y el estudio del gen VWF será normal.

Clasificación

La VWD se clasifica según criterios desarrollados por el sub-comité de la ISTH publicados por primera vez en 1994 y revisados en el año 2006 (Tabla 2).

Se reconocen dos tipos de defecto del VWF: aquéllos cuantitativos (carencia parcial VWD1) o (casi) total (VWD3) y los cualitativos (molécula anormal) o VWD2.

Tabla 2. Clasificación de VWD

Tipo	Descripción	Comentarios	Herencia	Impacto en el total de VWD
1	Déficit cuantitativo parcial	Rel >0.7 VWF:Act./VWF:Ag VWF <15%= VWD1 severo. Variantes con *clearence* acelerado (VWD1C Vicenza) y otras con VWF intraplaquetario disminuido	AD	75%
2	Defecto cualitativo	VWF:Ag normal o disminuido. VWF:Act disminuida/muy disminuida (unión a plaquetas, colágeno o FVIII:C)		25%
2A	Déficit selectivo de HMWM. Pérdida de funciones plaquetarias (menor adhesión)	Complejo clasificar las mutaciones asociadas	AD	10-15%
2B	Faltan HMWM (se aclaran del plasma complejados a las plaquetas). Ganancia de funciones plaquetarias (mayor afinidad por GPIb con unión a plaquetas aún en ausencia de estímulo). Agregación+ con ristocetina en baja concentración.	30% cursa con plaquetopenia constitutiva	AD	7%
2M	Todos los multímeros presentes pero con un defecto intrínseco no visible. Disminución de la unión a plaquetas.	Incluye también defectos en el sitio de unión al colágeno	AD	
2N	Multímeros normales. Marcada disminución de afinidad por FVIII:C	Plantea diagnóstico diferencial con hemofilia A	AR	1-2%
3	Déficit (casi) completo de VWF		AR	0.5-4 por millón

Clínica

El diagnóstico de VWD se basa en: **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 hasta el 25% de la población normal refiere algún síntoma hemorrágico. Apenas 8% de los normales presenta 2 síntomas de sangrado. La presencia de 3 síntomas tiene una sensibilidad de 99% para pesquisar trastornos de la hemostasia (aunque la especificidad es de apenas 50%). Los síntomas de sangrado más frecuentemente reportados en VWD se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Frecuencia de síntomas de sangrado

Hipermenorreas desde la menarca	60%
Epistaxis (en la juventud y disminuyen con la edad)	60%
Hemorragias ante extracciones dentarias	51%
Equimosis y hematomas espontáneos	49%
Sangrado excesivo (ante cortes o abrasiones menores)	36%
Gingivorragias de toda la vida	35%
Hemorragias post operatorias	28%
Hemorragias post parto	23%
Hemorragia digestiva	14%
Hemartrosis (VWD3)	8% 37%)

El sangrado 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 son usualmente más sintomáticas.

La severidad del sangrado correlaciona con el nivel residual de FVIII. Por eso, en las formas severas, así como en algunos VWD2N, la clínica se asemeja a la hemofilia. Los pacientes con VWD3 presentan sangrado severo que compromete la piel y las membranas mucosas (hemorragia digestiva) así como articulaciones y partes blandas (hemartrosis y hematomas musculares).

El interrogatorio de los síntomas de sangrado es una herramienta importante. El individuo típico que llega al hematólogo es aquél que presenta algún síntoma de sangrado/APTT prolongado: tiene sólo 20% de probabilidad de ser VWD. Los individuos que consultan por tener un familiar de primer grado afectado tienen una probabilidad ≈50%. Se han diseñado diferentes índices que permiten sistematizar el interrogatorio facilitando identificar a quien "sangra más que lo normal''. El índice BAT *(bleeding assesment tool)* parece ser el más práctico. En individuos con probabilidad baja (ej., atención primaria, asintomáticos) un índice BAT positivo (≥4 en varones o ≥6 en mujeres) indica que deben ser estudiados. Sin embargo, en individuos con probabilidad intermedia o alta los índices resultan fútiles: un valor alto da una idea de la severidad pero un valor bajo no excluye la necesidad del laboratorio. Un índice alto no diferencia VWD de otra coagulopatía y tiene bajo VPP para la ocurrencia de sangrado operatorio. En pediatría y en pacientes muy jóvenes, sin historia de sangrado ni de desafíos hemostáticos, los índices tienen utilidad limitada debiendo recurrirse al laboratorio.

La historia familiar, si está presente, suma al diagnóstico. Puede faltar por penetrancia incompleta (VWD1) o herencia recesiva (VWD2N, VWD3).

En pacientes o familias con diagnóstico "histórico" de VWD, se sugiere confirmar la exactitud de ese diagnóstico. El nivel de VWF se incrementa con la edad: no infrecuentemente, casos leves diagnosticados muchos años atrás, en la re-evaluación actual muestren valores que caen dentro de lo normal. No está claro si el fenotipo desangrado mejora o se resuelve ni cuál sería el manejo más adecuado en el caso de que estos casos "curados" deban someterse a desafíos hemostáticos.

El diagnóstico de VWD se basa en el laboratorio:
un resultado funcional <30% o >30<50% más sangrado

Diagnóstico de laboratorio

No existe un test único que permita confirmar el diagnóstico de VWD.

Es fundamental asegurar condiciones preanalíticas adecuadas, evitando situaciones de aumento en el nivel de VWF que enmascaren el diagnóstico.

El laboratorio de las formas leves puede mostrar resultados no concluyentes: en estos casos, y en especial si se trata de un paciente con clínica compatible, deberán repetirse los estudios en, al menos, una segunda ocasión y no más de 3 veces. Esto es particularmente útil en el pacientes pediátricos (falsos normales del *crying*

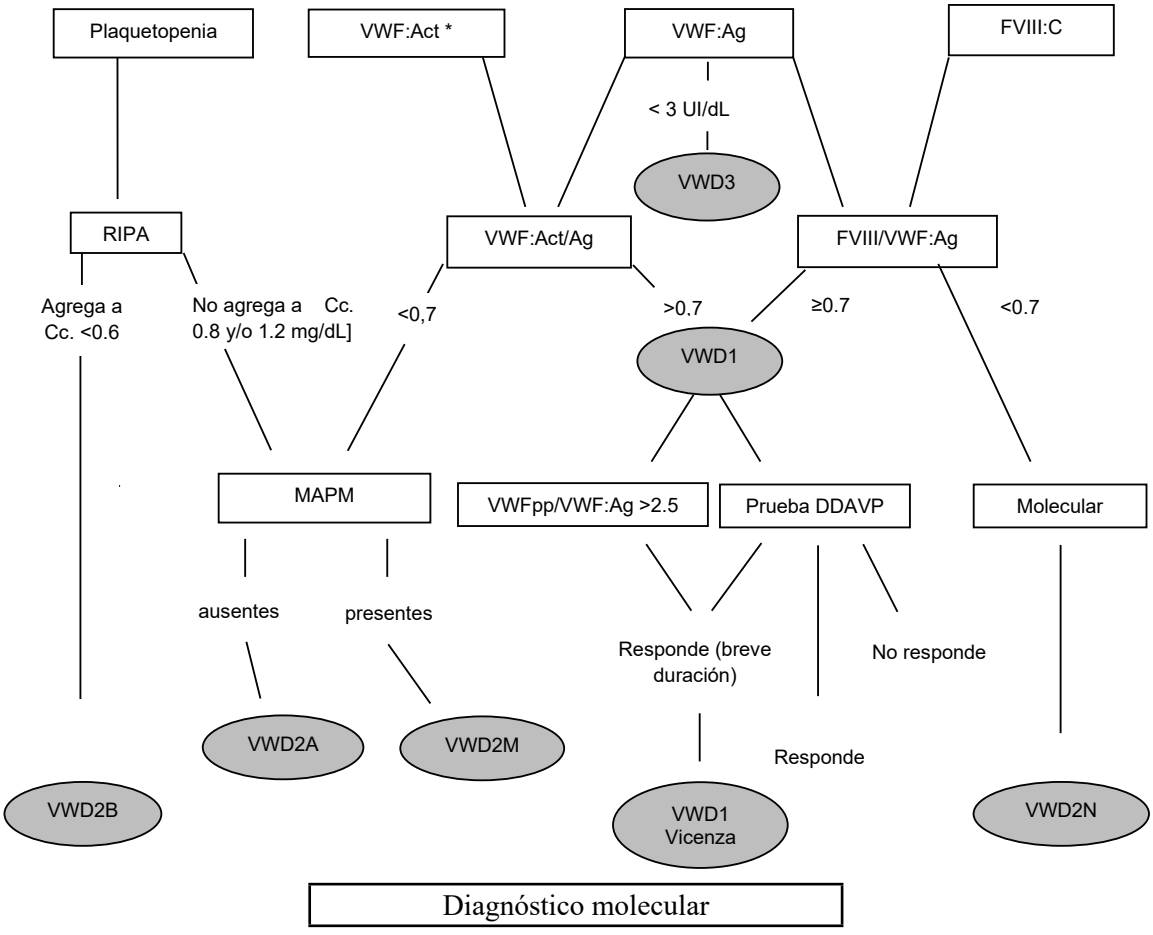
child) así como en mujeres en edad fértil en las cuales la repetición puede hacerse durante la menstruación. El laboratorio inicial comprende la determinación de plaquetas, APTT, FVIII:C, VWF:Ag y VWF: Act (pruebas funcionales que miden la capacidad del VWF de unirse a GPIb plaquetaria).
El VWF:RCo es el método funcional de referencia, pero existen actualmente otras pruebas que miden la unión del VW al GPIbα que poseen mayor precisión y sensibilidad (menor límite de detección) pero son mucho más costosas:
- VWF:GP1bR (fragmento recombinante GP1b). Requiere ristocetina.
- VWF:GP1bM (GP1b mutada). Se une a plaquetas sin necesidad de ristocetina.
(Estas pruebas no miden la unión a plaquetas en condiciones de flujo o estrés de cizallamiento).
El diagnóstico de VWD se define por una actividad funcional disminuida acompañada o no por un antígeno disminuido) (Figura 1). Un valor menor a 10% sugiere VWD3 (en especial si FVIII:C ≤10%) y un VWF:Ag <3% lo confirma. Cuando el cociente VWF:Act/VWF:Ag resulte menor a 0.7 se debe sospechar la presencia de una molécula disfuncional que obligará a realizar pruebas adicionales para identificar las variantes 2A, 2B o 2M. También deberá medirse FVIII:C: niveles muy bajos sugieren VWD3 mientras que un cociente FVIII:C/VWF:Ag menor a 0.7 sugiere variante 2N la cual deberá confirmarse por estudio molecular.

Otras pruebas de laboratorio.

- **Tiempo de sangría (Ivy o Simplate®):** puede ser de utilidad en manos expertas.
- **PFA-100:** equipo que mide la funcionalidad plaquetaria en forma global. Más sensible que el tiempo de sangría pero aún no recomendado su uso.
- **RIPA:** agregación plaquetaria en presencia de ristocetina. RIPA 1.2 mg/ml sólo se altera cuando VWF es <20% (VWD3 y casos severos de VWD1). La agregación a concentraciones bajas de ristocetina (usualmente 0.5-0.6) indica mayor afinidad del VWF por la GP1b y sugiere VWD2B o PT-VWD (seudo VWD tipo plaquetario por alteración a nivel GPIb).
- **Multímeros en gel de baja/alta resolución:** permite separar casos en donde todos los multímeros están presentes (VWD1, VWD2M y VWD2N), de aquéllos en donde faltan HMWMs (VWD2A y la mayoría de VWD2B). En VWD3 todos los multímeros están ausentes.
- **VWF:CB:** mide unión al colágeno que depende de HMWMs en un dominio diferente al del cofactor ristocetina. Podría ser una herramienta complementaria para la diferenciación entre VWD1 y subtipos 2A y 2B (en el subtipo 2M es normal).
- **VWFpp:** en condiciones normales, su concentración es proporcional al nivel de VWF:Ag. En VWD1 suele ser >5%; en VWD3 <0%. La vida media es de 2-3 horas y mucho más corta que VWF: una relación VWFpp/VWF:Ag >2.5 identifica casos con sobrevida acortada (VWD1C Vicenza) o proteólisis aumentada (mieloproliferativos con AVWS)..
- **Prueba de respuesta a desmopresina:** si bien su principal utilidad será para la decisión terapéutica, una respuesta de corta duración o la aparición de plaquetopenia permitirá identificar variantes como VWD1C Vicenza o VWD2B. También permite diferenciar VWD1 severo de VWD3 (que no responde). En ocasiones profundiza el fenotipo VWD2 que no se había manifestado en el estudio basal.
- **Estudio molecular:** no de rutina. Sólo debería realizarse cuando permita clarificar el diagnóstico y el manejo. En VWD1 y VWD2A es habitualmente innecesario. En cambio es útil para el diagnóstico de VWD2B y VWD2N así como para establecer un diagnóstico diferencial con VWD2A y PT-VWD o con hemofilia A, respectivamente. En VWD3 es útil para consejo genético y el diagnóstico prenatal (en especial cuando ya hubo un hermano afectado): en estos casos, el defecto familiar deberá estar identificado y presente en ambos padres.

RIPA y multímeros a pesar de que por su complejidad no están al alcance de la mayoría, deberían realizarse siempre que haya plaquetopenia o discordancia VWF:Act /VWF:Ag. Esto evitará que "todos los casos resulten VWD1" ***y permitirá diferenciar 2A de 2M***

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico de laboratorio de VWD



** VWF:RCo, VWF:GPIbR, VWF:GPIbM*

El paciente con VWF 30-50% (bajo o low VWF)

La probabilidad de tener VWD es alta sólo cuando los valores de VWF:Ag y VWF:Act son <30%: estos casos muestran altas heredabilidad y penetrancia, asociación frecuente con sangrado y presencia de mutaciones dominantes a nivel del gen VWF.

Pacientes ocasionales pueden presentar valores 30-50%. Estos casos de VWF bajo se caracterizan por un comportamiento biológico dispar: mientras algunos sujetos presentan problemas de sangrado significativos, otros son asintomáticos. A diferencia del paciente con VWF <30%, estos niveles "algo bajos" de VWF muestran poca correlación con un fenotipo sangrante, tienen baja heredabilidad y no se acompañan de variaciones detectables en el locus VWF, pudiendo deberse a alteraciones en otros genes. Muchos de estos pacientes pertenecen al grupo sanguíneo 0.

- Cuando la historia personal muestre que no hubo sangrados a pesar de desafíos hemostáticos *probablemente no se trate de un caso de VWD.*
- Cuando la historia muestre ''tendencia al sangrado'' deberá considerarse como un caso de VWD siendo conveniente repetir estudios (en especial si es grupo no-0) y, en caso de procedimientos, utilizar ácido tranexámico o desmopresina.
- En casos sin historia de sangrado ni de desafíos hemostáticos no podrá descartarse VWD: en estos casos es aconsejable evitar AINES, utilizar antifibrinolíticos ante procedimientos en mucosas y, en caso de cirugía, mantener una expectación armada (desmopresina o concentrados a mano y antifibrinolíticos para el post operatorio).
- En casos con historia de sangrado severo deberá buscarse alguna otra coagulopatía de diagnóstico elusivo (plaquetaria, fibrinólisis, trastorno vascular).

Tratamiento

El objetivo será restituir niveles de FVIII:C (para prevenir y tratar sangrado quirúrgico y en partes blandas) y de VWF (para prevenir y tratar el sangrado mucoso y *oozing* del campo quirúrgico). En ocasiones bastará con un tratamiento único, mientras que en otras deberá mantenerse por varios días según el sitio y tipo de cirugía y las consecuencias del sangrado sobre el órgano o la función. Los pilares del tratamiento son: desmopresina, antifibrinolíticos y concentrados.

Desmopresina o DDAVP (análogo sintético de la vasopresina con poco efecto presor y útero constrictor) es la droga de primera elección. Provoca la liberación del VWF almacenado en el endotelio, no así el plaquetario. En VWD1 el 90% responde. En VWD2B, DDAVP puede agravar la trombocitopenia (usualmente sin otro daño ulterior aunque esto ha sido considerado por algunos un motivo suficiente para contraindicar su uso). En VWD2N el FVIII incrementado puede desaparecer rápidamente. VWD3 no responde.

Prueba de respuesta: 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 alcanzan una respuesta útil. La prueba se realizará una sola vez en la vida, fuera de un sangrado activo, no durante el embarazo y antes de su uso clínico. Se debe comparar el nivel basal del día con el obtenido a los 60 y 120 minutos. La medición a las 4 horas permite estimar la duración de la respuesta aunque resulta engorrosa. Usualmente se observa un aumento del basal x 2-4: se considera una respuesta favorable el aumento de VWF:Act y de FVIII:C por encima del 50%. Deberá controlarse el recuento de plaquetas a fin de anticipar un VWD2B.

Dosis: 0,3 mcg/kg EV o SC. Las ampollas de 4 microgramos son para uso EV y se diluyen en 50 ml de solución salina en goteo de 15-30 minutos. Aguardar 30 minutos antes de comenzar el procedimiento. Las ampollas de 15 microgramos pueden administrase por vía SC lo cual simplifica el manejo ante procedimientos menores o ambulatorios. En estos casos deberá aguardarse al menos 60 minutos antes de comenzar la intervención.

El efecto suele durar 4-8 horas dependiendo del pico alcanzado, pero se reduce a 2 horas en pacientes con molécula anormal (VWD1C Vicenza, VWD2N).

Desmopresina no debería utilizarse como único tratamiento en cirugía mayor, incluyendo sitios donde aún un sangrado pequeño pudiera comprometer la vida o la función (SNC, ocular) o en cirugías prolongadas. En estos casos deberá acompañarse de concentrados. En los demás casos, suele ser suficiente una dosis preoperatoria única. En el postoperatorio puede administrarse ácido tranexámico. En otros casos. o ante sangrado postoperatorio, se puede repetir desmopresina una dosis diaria por no más de 3 días: la respuesta a una segunda dosis suele ser un 30% menor.

Efectos colaterales: enrojecimiento facial y en esclavina, tos, cefalea, hiper/hipotensión, parestesias, antidiuresis (retención hídrica, hiponatremia, convulsiones, en especial en <2 años, dosis repetidos y uso postoperatorio), molestias abdominales. Taquifilaxia en caso de dosis repetidas: no administrar más de 2 dosis consecutivas ni por más de 3 días. Tampoco infundir con intervalos menores a 12 horas. A diferencia del poder hemostático cada vez menor, el efecto antidiurético aumenta con cada dosis así como el riesgo de hiponatremia. Debe ser utilizada con autorización cardiológica en pacientes con HTA no controlada, IAM o ACV recientes o historia de angina de pecho: se han reportado eventos trombóticos siguiendo a su uso en pacientes añosos o con uremia.

A quién no administrar desmopresina: personas con enfermedad arterial cerebral, coronaria o periférica conocida, pacientes con trastornos convulsivos, embarazadas con pre-eclampsia o enfermedad cardiovascular, sujetos añosos, niños menores de 2-3 años. En niños mayores, en especial aquéllos con malos accesos venosos, limitar a casos donde el costo/beneficio lo justifique.

Consideraciones pediátricas: contraindicada en niños menores de 2-3 años porque puede causar hiponatremia. También se han descripto convulsiones hasta 24 hs después de administrada. 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.

Uso de desmopresina sin prueba previa en pacientes que deban ser sometidos a algún procedimiento invasivo: esta situación no es infrecuente. Conociendo que el 91% de los VWD1 responderán a DDAVP, la

tentación del uso "a ciegas" es grande, para así evitar el costo y riesgo biológico implícito en los hemoderivados/ hemocomponentes. En procedimientos de bajo riesgo, podría administrase (y aún complementarse con antifibrinolíticos, como en el caso de exodoncias). En procedimientos más complejos, deberá discutirse con el paciente la posibilidad de que el uso "a ciegas" falle y que, en ese caso, deba recibir terapia sustitutiva cuya disponibilidad al momento del procedimiento deberá preverse de antemano. En procedimientos de muy alto riesgo y en aquéllos donde la consecuencia del sangrado pudiera comprometer la función o la vida, no deberá utilizarse DDAVP ''a ciegas'' sino terapia de reemplazo.
En todos los casos, a *posteriori* se deberá realizar la prueba de respuesta a fin de confirmar que un buen resultado no se haya debido al azar.
Se ha sugerido que pacientes con VWD1 y niveles >30% podrían presumirse respondedores a la desmopresina sin prueba previa; sin embargo documentar la respuesta parece razonable sobre todo antes de enfrentar situaciones de alta demanda hemostática.

Antifibrinolíticos: útiles para sangrado mucoso, particularmente luego de amigdalectomía, epistaxis, extracción dentaria y menorragia. Único tratamiento si el sangrado es pequeño o como adyuvante de desmopresina o concentrados en sangrados más severos. También durante el puerperio como profilaxis de la hemorragia posparto secundaria. En VWD1 con bajo VWF (30-50%) pueden ser el único tratamiento. Se administran por vía tópica (gasas embebidas), buches, comprimidos de uso oral o ampollas de uso 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.

Hemocomponentes y hemoderivados: de elección en pacientes sin respuesta/respuesta de corta duración o con contraindicaciones para desmopresina (VWD3, VWD2B con plaquetopenia, VWD adquirido). También en procedimientos en sitios u órganos de difícil visualización, sitios donde un sangrado sería devastador, intervenciones con gran disección de tejidos o de larga duración o procedimientos de alta demanda hemostática y cuando se anticipe que la desmopresina deberá administrarse por más de 3-4 días consecutivos.
Crioprecipitados: sólo serán una segunda opción ante la carencia de hemoderivados que incorporen métodos de atenuación viral. La dosis será de 1 u cada 5-10 kg de peso, una o dos veces al día.
Concentrados plaquetarios: podrían tener un lugar en VWD2B con plaquetopenia significativa. También en VWD3 con sangrado persistente luego de la infusión de concentrados. Además, son el tratamiento de elección en PT-VWD.
Hemoderivados de origen comercial: deberán preferirse aquéllos que contengan niveles adecuados de VWF funcional, evidenciado por una razón VWF:RCo/FVIII >1. Debido a la variabilidad en el contenido de VWF de los diferentes concentrados comerciales, la dosis a infundir suele calcularse en UI FVIII/kg peso. Por cada 1 UI/kg infundida se recuperan 2 UI/dL de FVIII:C y de VWF:RCo. Según la exigencia hemostática de cada procedimiento será suficiente alcanzar >50% o deberemos llegar □100% (cirugía mayor, sangrado retroperitoneal o en SNC). La frecuencia y la duración de la terapia de reemplazo se ajustarán al riesgo del procedimiento y al tiempo necesario parar la cicatrización (Tabla 4).
Concentrados puros de VWF: tanto los derivados plasmáticos o los recombinantes no están disponibles en el país. No aportan FVIII:C y, una vez infundidos, se requieren de 6 a 8 horas para la síntesis de suficiente FVIII:C. En la urgencia deberán acompañarse de la co-infusión de FVIII y se han utilizado conjuntamente concentrados recombinantes de VWF:FVIII en relación 1.3:1. Adecuados para la profilaxis de largo plazo del sangrado articular o gastrointestinal.
Efectos adversos de los Cc: alergia, anafilaxis, eritema urticariano, prurito, opresión torácica. En estos casos, disminuir el ritmo o suspender la infusión. Utilizar con precaución en pacientes que presenten factores de riesgo cardiovascular, obesidad, edad avanzada o reciban terapia de reemplazo hormonal. Con uso prolongado se sugiere monitorear FVIII:C, evitando valores >150% por el riesgo de trombosis (en especial si hay uso simultáneo de antifibrinolíticos).

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. Estos pacientes, a futuro, sólo podrán recibir concentrados de FVIII de alta pureza o recombinantes (administrados por infusión continua en dosis suficientes para mantener valores >50%), rFVIIa, concentrados de plaquetas y antifibrinolíticos

Tabla 4. Terapéutica con concentrados 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% d 1-3. Luego, >50% al menos hasta d 7
Menor	30	1/d hasta 1/d x medio	>50% d 1-3. Luego, >30% al menos hasta d 5-7
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 alcanzar y mantener VWF:RCo >50%. d= día

Profilaxis del sangrado recurrente

Se recomienda en pacientes con historia de sangrado severo/frecuente (ej., necesidad de transfusión o internación, epistaxis severa, sangrado gastrointestinal recurrente (o asociado a angiodisplasia), hemartrosis o menorragia. 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.

Podrían necesitar profilaxis los pacientes con un fenotipo severo y que deban recibir antiplaquetarios o anticoagulantes.

Los concentrados conteniendo FVIII-VWF así como los concentrados puros de VWF son adecuados. Los estudios realizados hasta la fecha administraron dosis de 30–50 UI/kg VWF:RCo, 2–3 veces por semana, tras lo cual prácticamente se abolió el sangrado articular aunque sólo se redujo el sangrado mucoso en 50-60%.

Terapia antitrombótica en von Willebrand

En situaciones de riesgo trombótico se deberá considerar la farmacoprofilaxis en todos los casos en que el tratamiento alcance valores normales/supranormales de FVIII:C/VWF:Act. Generalmente se ha empleado heparina corriente o de bajo peso molecular; algunos protocolos de cirugía ortopédica incluyeron el uso de aspirina. En pacientes con VWF <10% o un fenotipo severo se podrá considerar la profilaxis mecánica. En todos los casos se favorecerá la movilidad precoz.

Se han reportado episodios trombóticos en pacientes que recibieron concentrados, especialmente añosos, con eventos isquémicos cercanos u otros factores de riesgo (obesos, estrogenoterapia, cirugía ortopédica). Luego de varios días de terapia de reemplazo se sugiere controlar los niveles de FVIII:C y de VWF, ya que se puede producir bioacumulación. Publicaciones recientes sugieren evitar niveles de FVIII y/o VWF:Act >200% (y no más de 100-150% en caso de trombosis venosa o evento isquémico reciente).

En enfermedad arterial, síndromes coronarios agudos y luego de stents coronarios, la aspirina o la doble antiagregación no están contraindicados. En fenotipos severos puede ser necesario administrar terapia sustitutiva mientras se mantenga la doble antiagregación, cuya duración deberá minimizarse de manera consensuada con el cardiólogo.

En caso de ser necesario un reemplazo valvular cardíaco, podrán implantarse prótesis mecánicas excepto en VWD severo o con sangrado grave. El paciente con VWD que requiera tratamiento con antiplaquetarios o anticoagulantes deberá ser controlado estrechamente, reevaluando periódicamente el riesgo de sangrado.

Sindrome de von Willebrand adquirido (AVWS)

Infrecuente. Alteración cualitativa, estructural o funcional del VWF. Sin historia familiar ni historia previa de sangrado. Debe llamar la atención la aparición tardía de síntomas hemorrágicos en un adulto que ya había tenido desafíos hemostáticos sin sangrado. Esto es particularmente significativo cuando, además, se detectan síntomas o signos de enfermedades potencialmente causantes de AVWS. A la inversa, el diagnóstico de alguna de estas enfermedades debería alertar sobre la posible presencia de alteraciones del VWF.

Las enfermedades más frecuentemente asociadas son: linfoproliferativas y gammapatías (48%), cardiovasculares (21%), mieloproliferativas (15%), otras neoplasias (5%) y enfermedades autoinmunes (2%).

La fisiopatología es diversa. 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 los multímeros grandes bajo condiciones de alto *"shear rate"* (angiodisplasia, valvulopatías). Ningún mecanismo es específico de una enfermedad, incluso en algunas enfermedades varios mecanismos pueden estar presentes.

Los síntomas son similares a la forma congénita pero se presentan 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.

El laboratorio se caracteriza por niveles bajos de factor VIII y VWF, pronunciado descenso de VWF:Act y VWF:CB. El análisis multimérico muestra que la mayoría de los AVWS son ejemplos de VWD2, debido a la pérdida acelerada de los multímeros grandes. El cociente VWF:Act/VWF:Ag suele ser bajo. El cociente VWFpp/VWF:Ag suele estar elevado debido a síntesis acelerada y/o mayor proteólisis característicos de la mayoría de las formas de AVWS. En caso de un inhibidor, la mezcla de plasma del paciente con un pool de plasmas normales no corrige los niveles disminuidos de VWF:Act

Para el tratamiento de AVWS no hay consenso debido a su rareza fisiopatología diversa y asociación a un grupo heterogéneo de desórdenes subyacentes. Sólo deberán tratarse casos sintomáticos o que deban ser sometidos a procedimientos invasivos. Frecuentemente es suficiente tratar la enfermedad de base para normalizar las alteraciones del VWF (reemplazo valvular, corrección del hipotiroidismo, tratamiento del tumor de Wilms).

Las opciones terapéuticas útiles 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 los concentrados de VWF/FVIII podrán ser de utilidad: es recomendable medir el nivel de factor VIII a las 12 horas de la infusión, ya que los pacientes con inhibidores circulantes pueden requerir dosis más altas. Otras opciones terapéuticas son el uso de inmunoglobulina endovenosa (dosis y esquemas similares a TPI), especialmente en casos asociados a enfermedades autoinmunes, linfoproliferativos y gammapatías monoclonales. Debido al costo, la gammaglobulina debería reservarse para casos con sangrado continuado a pesar de otras terapéuticas y como preparación para cirugías: la respuesta demora al menos 1-2 días y se mantiene por 2-3 semanas, por lo cual la indicación preferente es fuera de la emergencia. El tratamiento con gammaglobulina suele fracasar cuando el autoanticuerpo es IgM: son preferibles los 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.

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 suelen ser más sintomáticas en todas las coagulopatías. Esto es especialmente evidente en VWD.

Menorragia: es la pérdida >80 mL de sangre en cada período menstrual. Entre 25 y 30% de las mujeres refieren menorragia. La prevalencia de VWD en mujeres con menorragia es cercana al 13% (11-16%). Inversamente, en mujeres con VWD el síntoma menorragia es extremadamente frecuente (alrededor del 50%). A fin de minimizar el componente subjetivo, se han diseñado gráficos (PBAC *pictorial blood assesment*

chart) o índices (Shankar) que facilitan objetivar la pérdida así como hay datos del interrogatorio muy sugestivos de sangrado menstrual excesivo (Tabla 5).

Tabla 5. Datos que sugieren un sangrado menstrual excesivo

PBAC >100 (gráfico prospectivo) o >185 (gráfico completado en el consultorio)
Duración > 7 días
Coágulos grandes >2.5 cm
"Desborde" de toallas o tampones
Necesidad de cambiar apósitos frecuentemente (<1 hora)
Historia de anemia o de ferritina baja

- ***Antifibrinolíticos:*** fácil acceso y administración (vía oral). Poco amigables. Efectos secundarios frecuentes (cefaleas y náuseas). Ácido tranexámico (10-20 mg/kg cada 8 hs) y ácido épsilon aminocaproico (50 mg/kg cada 6 hs). Por 4-7 días.
- ***Anticonceptivos hormonales:*** en mujeres sin deseo de concebir. Las diferentes combinaciones deberían ser evaluadas por el especialista. Ninguna ha mostrado ser superior, incluyendo anticonceptivos combinados, inhibidores GnRh, DIU liberador de levonorgestrel y anillo vaginal.
- ***Desmopresina SC:*** dosis 0.3 µg/kg/día, los días 2 a 3 del ciclo. Dosis repetidas pierden eficacia hemostática, pero conservan el efecto antidiurético: restringir la toma de líquidos a no más de 1 litro/día en los días que reciba la medicación. La desmopresina intranasal, si bien es práctica, tiene baja eficacia en reducir el sangrado.
- ***Terapia de reemplazo con concentrados de FVIII/VWF.*** Se reserva para VWD3 o fenotipos severos, cuando el síntoma sea grave como para necesitar internación y/o soporte transfusional.

El manejo terapéutico varía de acuerdo a las creencias personales o los planes de embarazo ya que carecemos de estudios comparativos entre las opciones.

En mujeres que deseen conservar la capacidad reproductiva, antifibrinolíticos, anticonceptivos hormonales y el dispositivo liberador de levonorgestrel parecen la opción más costo/eficaz.

En situaciones donde no sea necesario preservar la fertilidad: embolización selectiva, ablación endometrial y hasta la histerectomía.

En todos los casos deberá vigilarse y prevenirse la aparición de anemia ferropriva.

Otros problemas ginecológicos de la mujer con VWD

- *Quiste folicular hemorrágico* (7%). El sangrado puede quedar limitado al folículo o volcarse al peritoneo, ligamentos anchos y hasta el 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.
- *Miomas, pólipos, hiperplasia endometrial.* Aunque sin una relación causal, es más probable que en las mujeres con VWD se pongan de manifiesto más fácilmente ciertas lesiones orgánicas uterinas.

Embarazo y parto: los niveles de VWF y FVIII:C aumentan tempranamente en el embarazo normal hasta alcanzar 2 a 3 veces el valor basal en el tercer trimestre. Estos niveles caen a los 7 a 15 días post-parto. Las mujeres con VWD tienen un aumento en el riesgo de hemorragia post-parto inmediato y en las 2 semanas siguientes y que llega, según la variante, al 20-30%.

Las embarazadas con VWD deben ser seguidas en forma multidisciplinaria. En caso de procedimientos invasivos durante el embarazo con valores <50%, se deberá administrar desmopresina o concentrados.

El FVIII:C y VWF:actividad deberán controlarse en el 7° u 8° mes de gestación a fin de planificar la conducta en el parto. Las mujeres que alcancen valores ≥ 50% pueden ser manejadas de manera similar a la mujer sin VWD tanto para el parto vaginal, la cesárea y la anestesia regional. Si los valores son <50%,

previamente al parto, cesárea o anestesia regional, se deberá administrar desmopresina (en mujeres con respuesta conocida) o concentrados. Posparto es conveniente mantener niveles >50% de VWF y FVIII:C por 3 a 5 días, lo cual implica que, en ocasiones, deberá repetirse el tratamiento (VWD3 y algunos casos de VWD2). El riesgo de hemorragia tardía se extiende al menos 2 semanas post parto y la puérpera deberá estar instruida para mantenerse en contacto con su hematólogo. En VWD1 y bajo VWF (y también en VWD2 y VWD3) se recomienda el uso de ácido tranexámico 1-1.5 g cada 8 hs por vía oral o EV por 10-14 días o más si el sangrado excesivo continúa. El uso de ácido tranexámico no contraindica la lactancia.
En el neonato con VWD el riesgo de sangrado es muy bajo y limitado a aquéllos afectados por VWD3. En mujeres con VWD3, podría estar indicado el diagnóstico prenatal y es recomendable evitar el parto instrumental así como minimizar toda maniobra invasiva en el feto y el neonato.

Bibliografía

- O'Donnell JS, Baker RI. Low von Willebrand disease: a bleeding disorder of unknown cause? Hamostaseologie. 2023 ;43 :44-51.
- James PD, Connell NT, Ameer B et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021; 5: 280-300.
- Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. Blood Adv. 2021; 5: 301-325.
- Mannucci PM. New therapies for von Willebrand disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019; 1:590-595.
- Lavin M, O'Donnell JS. How I treat low von Willebrand factor levels. Blood. 2019; 133:795-804.
- Husseinzadeh HD, Haberichter S. Perioperative management of the VWD patient at elevated thrombotic risk. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019; 1:601-603.
- Favaloro, E, Lippi, G. Preanalytical issues that may cause misdiagnosis in haemophilia and Von Willebrand disease. Haemophilia. 2017; 1-13.
- Bodo I, Eikenboom K, Montgomery R et al. Platelet-dependent von Willebrand factor activity. Nomenclature and methodology: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2015;13: 1345-1350.
- 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 Comittee on Standards in Haematology. Br J Haematol. 2014; 167:453-465.
- 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.
- O'Brien SH. Bleeding scores: are they really useful? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012; 1: 152-156.
- Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. J Thromb Haemost. 2010; 8:2063-5.
- Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. Haemophilia. 2018; 24 (Suppl 6):29-36.
- Von Willebrand disease in women. The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2013; Committee Opinion N° 580.
- James A. Von Willebrand disease in women: awareness and diagnosis. Thrombosis Research. 2009; 124 Suppl1:S7-S10.

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:
Diana Altuna declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de asesorías. Luis Aversa declara ser Gerente Medico en CSL Behering Argentina. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice:

Introducción y definición de MAT .....
Clasificación fisiopatológica .....
Fisiopatología .....
Epidemiología .....
Diagnóstico .....
Tratamiento .....
Bibliografía .....

Abreviaturas

IF Infusión de plasma
MAT Microangiopatía trombótica
PTT Púrpura trombótica trombocitopénica
RP Recambio plasmático
SUH Síndrome urémico hemolítico
SUHa 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 disenteriae tipo 1 - SUH asociado a infección por Streptococcus pneumoniae (neuraminidasa)
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 descripto la trasmisión 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 descripto otros polimorfismos que podían 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 descripto 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 2

a- Índice PLASMIC

Variables	Puntos
Recuento de plaquetas < 30 x 10º/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%

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 remplazan 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.

Laboratorio

➢ **General**

- Estudios de coagulación: para excluir coagulopatías como la CID: tiempo de protrombina, TTPA, dosaje de fibrinógeno.
- Hemograma con recuento de plaquetas. Frotis de sangre periférica.
- 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.

Otras pruebas: 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 desregulación 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).**
- Tromboprofilaxis con HBPM una vez que las plaquetas han alcanzado valores >50.000/mm3 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. Ambasimplican 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 < a 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 exsan-

guino-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 ≥150.000/mm3. 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-incompleta 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.

Eculizumab

Recomendado su utilización en casos seleccionados de adultos, si se ha confirmado una desregulación del sistema complemento **(Grado 2A)**. La eficacia del eculizumab 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 estadío 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 eculizumab 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 eculizumab 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 eculizumab 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 eculizumab 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 ≥150.000/mm3 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 descripta 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.
- Lee H, Kang E, Kang HG et al. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. Korean J Intern Med. 2020;35:25-40.

Trombocitopenia inmune

Coordinador:
Fassi, Daniel
danielfassi@yahoo.com.ar

Autores:
Beligoy, Luis
Fassi, Daniel
Fondevila, Carlos
Marta, Rosana

Conflictos de interés:
Daniel Fassi declara haber recibido honorarios por parte de Amgen, Novartis y Raffo por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Luis Beligoy declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Pfizer, Pint Pharma y Roche por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Carlos Fondevila declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Amgen, Sanofi y Sidus por concepto de conferencias ya actividades educativas. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Introducción .....
Fisiopatología.....
Diagnóstico .....
Tratamiento 1ª línea y 2ª línea.....
Tratamiento del paciente refractario .....
Tratamiento en la urgencia.....
TPI en la embarazada.....

Abreviaturas

ALPS	síndrome linfoproliferativo autoinmune
ARTPO	agonistas del receptor de trombopoyetina
CSA	ciclosporina A
FNAIT	trombocitopenia fetal/neonatal aloinmune
HAART	*highly active antiretroviral therapy*
HELLP	*hemolysis, liver enzimes, low platelets*
HTA	hipertensión arterial
IDCV	inmunodeficiencia común variable
IGEV	inmunoglobulina endovenosa
L	línea de tratamiento
MMF	micofenolato mofetil
PTT	púrpura trombocitopénica trombótica
SUHa	síndrome urémico hemolítico atípico
R/R	recaídos/refractarios
TPO	trombopoyetina

Introducción

La trombocitopenia inmune o TPI se define por plaquetopenia aislada menor a 100 mil de causa (auto)inmune. Hay formas primarias no asociadas a otra patología identificable (aunque en un porcentaje la causa se hará evidente en el seguimiento). Hasta 20% serán secundarias a colagenopatías, linfoproliferativos, infecciones (virus de la hepatitis C -VHC-, virus de inmunodeficiencia humana -VIH-) o inmunodeficiencias. 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 mayor, indicando que la TPI tiende a cronificarse.

De acuerdo al tiempo transcurrido, reconocemos TPI reciente (menos de 3 meses desde el diagnóstico), persistente (3-12 meses) y crónica (más de 12 meses).

TPI severa es aquélla que, usualmente con menos de 30 mil plaquetas, tiene síntomas que requieren tratamiento. TPI refractaria es la TPI severa donde ha fallado la esplenectomía. Si el paciente aún no fue esplenectomizado (por edad, contraindicaciones o preferencias del paciente) se considera refractario a aquél no respondedor luego de 3 o más líneas. Corticodependencia implica la necesidad del uso permanente de corticoides para mantener un recuento seguro.

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 humoral y celular contra antígenos plaquetarios y megacariocíticos, en especial contra las glicoproteínas IIbIIIa, IbIX, IaIIa y VI. El resultado es la eliminación de las plaquetas de la circulación y el freno de la producción plaquetaria.

La unión de los autoanticuerpos a sus blancos antigénicos y/o la acción citotóxica de linfocitos T puede inducir:

1. sobre plaquetas en circulación:
   a. Captación de plaquetas por receptores Fc del sistema retículo-endotelial con su consiguiente fagocitosis en el bazo;
   b. 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;
   c. Pérdida de ácido siálico de determinadas glicoproteínas plaquetarias (IbIX), lo que lleva a su eliminación a través de receptores Ashwell-Morell hepáticos y células de Kupffer;
   d. Activación de complemento, que promueve la lisis celular y/o la captación por el sistema retículo-endotelial.
2. sobre megacariocitos:
   a. Inhibición del desarrollo megacariocítico, que se ve agravada por el déficit relativo de TPO frecuente en estos pacientes;
   b. Inhibición de la etapa de formación de proplaquetas y producción de plaquetas por el megacariocito maduro.

Estos mecanismos pueden coexistir en el mismo paciente en diferentes proporciones, lo que explica diferencias en la respuesta terapéutica y la resistencia al tratamiento. En el futuro, individualizar el mecanismo dominante permitiría seleccionar el tratamiento inicial más adecuado en cada caso.

Recientemente se han mostrado diferencias en la fisiopatología de la TPI reciente o persistente *versus* la crónica: hay un punto a partir del cual la autoinmunidad se hace irreversible. Este cambio podría deberse a la aparición de nidos de plasmocitos de vida larga CD20 negativos (principalmente en bazo) así como a la aparición de segundos o terceros autoanticuerpos dirigidos contra nuevas glicoproteínas de la membrana plaquetaria *(epitope spreading)*. Un tratamiento inicial más intenso (por ej., combinando fármacos) evitaría este pasaje a la cronicidad y favorecería la "curación".

Diagnóstico

Por exclusión de otras causas de plaquetopenia. Carecemos de criterios positivos: un nadir de plaquetas menor a 20000, la presencia de autoanticuerpos y la respuesta a corticoides o a IGEV pueden ser indicadores más precisos.

Hasta 14% de casos considerados inicialmente TPI serán otra cosa. En el otro extremo, hasta 3% de casos

inicialmente considerados ‘’otra cosa’’ (por presentación ambigua, instalación insidiosa, nadir de plaquetas no-extremo, o respuesta demorada a esteroides), serán TPI verdadera.
La presentación aguda y sintomática es más característica de los niños. En 17% de los adolescentes y en un tercio de los adultos el diagnóstico será incidental, especialmente en ancianos.
La evaluación inicial incluirá frotis por punción digital, hemograma, perfil de autoinmunidad (colagenopatías, Coombs, anticuerpos antitiroideos y antifosfolipídicos), serologías virales (hepatitis B y C, VIH, citomegalovirus , Ebstein Barr, SARS-CoV2, dengue), proteinograma y perfil de coagulación.
Recabar historia personal y familiar de plaquetopenia y de sangrado tipo hemostasia primaria. Uso de fármacos, consumo de alcohol. Las trombocitopenias hereditarias se sospechan a partir de una historia familiar, la presencia de organicidad auditiva, renal o cataratas y la morfología de plaquetas y leucocitos. La confirmación requiere estudios de función plaquetaria, microscopía electrónica y moleculares.
La punción y biopsia de médula no es mandatoria inicialmente, ni aún en ancianos. Deberá realizarse en presencia de otra citopenia, macrocitosis, células atípicas u organomegalia, así como cuando falle el tratamiento inicial o previamente a esplenectomía.
A futuro, otras pruebas dedicadas a identificar el mecanismo fisiopatológico (dosaje de TPO, medición de plaquetas desialiladas, identificación de anticuerpos específicos para determinada glicoproteínas plaquetaria) permitirían identificar la fisiopatología dominante y seleccionar el tratamiento más adecuado.

Tratamiento
En TPI reciente, el objetivo es alcanzar un recuento seguro lo antes posible, a fin de evitar el sangrado grave (ej., sistema nervioso central) o fatal. Tratar a aquéllos con menos de 30 mil plaquetas, aún asintomáticos. Casos con 30-50 mil plaquetas deberán tratarse sólo si sangran o previo a un procedimiento invasivo, como así también casos seleccionados con un estilo de vida de riesgo o ancianos.
En enfermedad crónica, el objetivo es mantener un recuento mayor a 30 mil (50 mil en ancianos o con factores de riesgo de sangrado adicionales).

Tratamiento de 1ª L (adultos)
Deberá internarse a los pacientes con menos de 20 mil plaquetas o sangrado no cutáneo. En especial si se trata de un caso neodiagnosticado.
El tratamiento inicial son los corticoides, minimizando la dosis y el tiempo de exposición.
Prednisona/meprednisona ≈1 mg/kg/d (ancianos no más de 0.5 mg/kg). La respuesta puede demorar hasta 2 semanas. En caso de no respuesta, disminución rápida en 1-2 semanas. En respondedores, limitar la exposición a esteroides a no más de 6 semanas incluida la etapa de disminución (la cual deberá sostenerse aun cuando las plaquetas empiecen a descender). (2A)
Dexametasona 40 mg/d x 4 días ofrecería respuestas más rápidas evitando la disminución. Niños y ancianos la toleran mal. Si no hay respuesta, se puede repetir un segundo ciclo a la semana. (2A)
El 70% responderá a corticoides. Sólo el 25% mantiene la respuesta en el largo plazo. El resto perderá la respuesta durante la disminución o al suspenderlos. Este grupo de R/R a esteroides es de manejo complejo. En algunos casos podrá mantenerse un recuento seguro con el uso de prednisona <5 mg/d: la seguridad del uso crónico de esta dosis no está bien establecida, en especial en ancianos y otros grupos vulnerables. En los demás casos de R/R con recuento de riesgo o síntomas, deberá progresarse a una segunda línea.
Algunos esquemas de 1ª L combinaron esteroides con rituximab, micofenolato mofetil u oseltamivir y mostraron más respuesta sostenida. También el uso de eltrombopag por 4 a 12 semanas + dexametasona 40 x 4 obtuvo respuestas ≈100% al mes y respuestas libre de tratamiento de 67% al año y 79% a 2 años. (2B)
Cuando los corticoides estén contraindicados, así como cuando se requiera una respuesta rápida (por ej., necesidad de cirugía), podrá utilizarse la inmunoglobulina intravenosa a dosis de 1 g/kg/ por 1 o 2 dosis. (2A)
En casos donde se requiera un rápido control del sangrado (hematuria u otro sangrado grave) es preferible la gammaglobulina. En ocasiones sumada a esteroides orales o metilprednisolona EV y a transfusión de plaquetas (ver tratamiento de la urgencia).

Tratamiento de 2ª L: manejo del paciente adulto con efectos adversos, refractario o recaído a esteroides
Debe considerarse un diagnóstico alternativo. Realizar punción aspiración de médula ósea (PAMO)/biopsia

de médula ósea. Investigar y erradicar *Helicobacter pylori (H. pylori)* en áreas de alta prevalencia o en presencia de síntomas digestivos.
El tratamiento de 2ª L deberá individualizarse.
Pacientes con más de 30000 plaquetas y sin sangrado: observación (considerar tratamiento de casos especiales: maniobras invasivas, presencia de comorbilidades, necesidad de uso de antitrombóticos, ancianos, estilo de vida). (2A)
Pacientes con sangrado o <30000 plaquetas deberán tratarse. Deberá tenerse en cuenta la respuesta mostrada al tratamiento inicial y la etapa de la enfermedad (persistente o crónica). Por ej., una recaída tardía luego de una buena respuesta inicial autoriza a repetir el tratamiento inicial. En ocasiones podrá mantenerse un recuento seguro con el uso crónico de dosis bajas de prednisona. Pacientes con TPI crónica que presentan recaídas esporádicas (ej., ante una virosis) podrán ser rescatados con un curso acotado de esteroides.
La opción de 2ª L que ha mostrado mayor eficacia, cercana al 88%, es la esplenectomía. (2A). Sin embargo la respuesta en cada caso individual es impredecible excepto cuando un estudio con plaquetas- In111 muestre captación en bazo. Los pacientes añosos muestran menor respuesta y más complicaciones. Se prefiere la vía laparoscópica por menos complicaciones y mortalidad. Debe realizarse la vacunación para H. influenzae, meningococo y neumococo al menos 2 semanas antes así como vacunación antigripal anual. La necesidad y las indicaciones de profilaxis antibiótica post esplenectomía están discutidas. Las guías actuales posicionan a la esplenectomía en 3ª L, luego de al menos un año de enfermedad y cuando la remisión espontánea sea improbable. En condiciones de recursos limitados, la esplenectomía sigue manteniendo su lugar al ser una opción de 2ª L rápidamente accesible y de manejo conocido.
Los ARTPO y el fostamatinib tienen una respuesta inicial similar a la esplenectomía y evidente en 1-2 semanas (Tabla 1). (2A)

Tabla 1. Características de uso de agonistas RTPO y fostamatinib

	Eltrombopag	Avatrombopag	Romiplostim	Fostamatinib
Mecanismo	Agonista RTPO	Agonista RTPO	Agonista RTPO	Inhibe Syk esplénico
Vía de uso	Oral Alejado comidas y bicationes	Oral Sin limitación dietaria	Subcutáneo	Oral
Dosis usual (rango)	50 (25-75) mg 1 vez al día. Ajuste dosis de a 25 mg/d cada 2 semanas. La reducción dosis puede llegar eventualmente, a 25 mg/d 1, 2 o 3 veces x semana	20-40 mg/d 1 vez al día	3 (1-10) ug/kg 1 vez por semana. Ajuste dosis de a 1 ug/kg cada semana. La reducción en la dosis puede llegar eventualmente a 1 ug/kg cada 10 días	100 mg c/12 (150 c/12 si no respuesta en 4 semanas) (eventualmente 100-150 1 vez/d)
Tiempo hasta respuesta	1-2 semanas	1-2 semanas	7-10 días (menos con dosis mayores a 4.5 ug/kg)	15 días
Efectos adversos particulares	Cefalea Molestias GI Alteración hepatograma Trombosis	Cefalea Trombosis	Cefalea Mioartralgias Fluctuación recuentos Trombosis Formación anticuerpos (1%)	Diarrea, HTA Alteración hepatograma Leuco/neutropenia
Ajuste de dosis	Plaquetas <50000 o >200000	Plaquetas <50000 o >200000	Plaquetas <50000 o >150000	Diarrea, HTA
Suspensión (transitoria o definitiva)	Alteración hepatograma Plaquetas >400000		Plaquetas >400000	Crisis hipertensiva Diarrea severa Alt. hepatograma Neutropenia <1000 por >3d o febril

Eltrombopag se toma 1 vez al día alejado 2 a 4 horas de alimentos o fármacos que contengan bicationes; deberá monitorearse la función hepática durante las primeras semanas de uso (hasta 11% de alteración el hepatograma generalmente reversible).
El avatrombopag, también de uso oral 1 vez/día, no presenta limitaciones dietéticas ni hepatotoxicidad, pero no está disponible en Argentina.
Romiplostim es de uso subcutáneo y aplicación semanal y aprobado para PTI persistente no respondedora a corticoides o IgEV. 1A.
La cefalea es un efecto adverso frecuente de todos los agonistas RTPO. También tienen un riesgo de trombosis de 5 a 7%, más evidente en pacientes con historia vascular o presencia de anticuerpos antifosfolipídicos. Si bien no se ha encontrado una relación de los eventos trombóticos con el recuento, se sugiere mantener plaquetas entre 50 y 150 mil. En un tercio de los tratados con agonistas, el manejo se hace engorroso debido a fluctuación de los recuentos, en ocasiones se corrige luego del cambio a otro agonista. Hasta 20% no responde a agonistas: luego de 4 semanas y dosis máximas se puede intentar el cambio a otro. Hasta 30% podrá suspender el agonista, manteniendo un recuento seguro libre de tratamiento.
Fostamatinib inhibe el receptor Syk del macrófago esplénico y previene la fagocitosis del complejo plaqueta-autoanticuerpo. No afecta la función plaquetaria. Ha mostrado diarrea (1/3), HTA (1/3) y ocasionalmente alteración del hepatograma y neutropenia. Muy bajo riesgo de tromboembolismo. No está disponible en Argentina. (2A)
Rituximab: la dosis ideal no está definida. La respuesta inicial ha sido del 66% y similar para dosis de 100 o 375 mg/m²/sem x 4 semanas. La respuesta demora varias semanas. Casos seropositivos para VHB deben ser tratados, ya que pueden reactivarse. Apenas 25% mantiene una respuesta duradera más allá del año. La combinación con corticoides parece aumentar esta respuesta duradera. La mitad de las guías posicionan a rituximab en 2ª L y la otra mitad lo posiciona en 3ª L, luego de ARTPO o esplenectomía. Algunas subpoblaciones parecen beneficiarse más (colagenopatías o FAN+). Las mujeres en edad fértil con menos de 12 meses de enfermedad mostraron 78% de respuesta sostenida a 5 años. Previo a rituximab considerar vacunación previa con esquema similar a esplenectomía. Cabe destacar que no se encuentra aprobado oficialmente para su uso y su utilización se realiza fuera de prospecto.
En condiciones de recursos limitados hay una larga lista de fármacos que podrían usarse en 2ª L (Tabla 2). MMF y dapsona mostraron respuestas cercanas al 50%. Para el resto de los agentes las respuestas van del 15 al 35%, en todos los casos luego de varias semanas. La mayoría de estos fármacos presentan efectos adversos con el uso prolongado.

Tratamiento del adulto refractario (fallo post esplenectomía incluyendo aquellos casos donde la esplenectomía no se considera una opción)

Estos pacientes tienen alto riesgo de muerte por hemorragia. Se recomienda buscar diagnósticos alternativos, así como detectar y erradicar al H. pylori. Deberá reconsiderarse el diagnóstico ante la posibilidad de estar ante una mielodisplasia, un síndrome de fallo medular o alguna trombocitopenia hereditaria.
En casos sintomáticos o con un recuento de riesgo, discutir con el paciente las opciones de tratamiento que, en esta etapa, raramente serán curativas. Puede haber respuestas transitorias a esteroides o IGEV. (2A)
Los ARTPO mostraron una respuesta plaquetaria sostenida en >60% de los casos en seguimiento de hasta 5 años. (2A)
Fostamatinib ha mostrado una respuesta global del 43%, menor cuantas más líneas previas de tratamiento. (2A)
El rituximab ofrece la posibilidad (baja) de obtener remisión duradera sin tratamiento y la posibilidad de realizar retratamientos periódicos ante cada pérdida de respuesta. Las respuestas duraderas fueron más altas cuando se utilizó post esplenectomía. (2A)
Oseltamivir ha mostrado eficacia en pacientes donde la desialilación es el mecanismo predominante.
En el pasado, numerosas drogas fueron probadas en esta etapa de la enfermedad (Tabla 2). Diferentes toxicidades complican el uso prolongado. Sin embargo, carecemos de datos en refractarios actuales que fallaron a rituximab y a ARTPO.
Se ha sugerido la combinación de fármacos como la Triple Terapia (dexametasona 40 x4 + rituximab 100

mg x 4 + CSA 2.5-3 mg/d x 28) o combinación de inmunosupresores en dosis submáximas (azatioprina/ MMF/ciclosporina A).
La recomendación actual para el paciente refractario es combinar fármacos sobre la base de un ARTPO sumado a MMF, ciclosporina o esteroides. (2A)
Nuevos fármacos en desarrollo incluyen rilzabrutinib (inhibidor de la tirosiquinasa de Bruton) así como los bloqueantes del receptor Fc neonatal efgartigimod y rozanolixizumab (sólo activos cuando el anticuerpo es IgG). Daratumomab (anti CD38), sutimlimab (anti C1s) y decitabine son otras opciones actualmente en evaluación.

Tabla 2. Otras alternativas para el tratamiento de 2ª L

Fármaco	Dosis usual	% respuesta	Tiempo h/ respuesta	Comentarios
Micofenolato mofetil	500-1000 mg cada 12 hs	45-75%	4-6 semanas	Cefalea, dorsalgia, infecciones Considerar en S. Evans No en casos 2rios a infección
Dapsona	75-100 mg/d	50%	3 semanas	Hemólisis bioquímica (en la mayoría) Anemia hemolítica (en algunos) Rash CI si Hb. Inestables o deficiencia glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
Danazol	400-800 mg/d	67%	4 semanas a 6 meses	Alt. hepatograma, dislipemia, virilización, amenorrea
Azatioprina	1-2 mg/kg/d (máximo 150 mg/d)	60%	1 a 6 meses	Alt. hepatograma, anemia, leucopenia, infección
Ciclosporina A	5 mg/kg/d x 1 semana Luego 2-3 mg/kg/d	50-80%	3 a 4 semanas	Ajustar dosis a ciclosporinemia (100-200 ng/mL en sangre) Vigilar función renal HTA, infección
Ciclofosfamida	1-2 mg/kg/d oral 1 g/m2 por 1-3 pulsos EV cada 2-4 semanas	25-80%	1 semana a 4 meses	Mielosupresión 2das. neoplasias
Vincristina **Vinblastina**	1-2 mg/dosis EV por semanas (total 6 mg) 30 mg/sem	10-75%	1 a 2 semanas	Neuropatía, constipación, flebitis infusional

Tratamiento de la urgencia
Casos donde el sangrado implica un riesgo inmediato para la vida, el órgano o un miembro (sangrado cerebral, abdominal, ocular o síndrome compartimental) y que necesitan un incremento inmediato del recuento de plaquetas. (2A)
Utilizar en forma simultánea:
- Ig EV 1g/kg por 1-2 días consecutivos.
- Bolos de metilprednisolona EV 30 mg/kg o 500-1000 mg por 2-3 días.
- Esta estrategia suele demorar entre 24 y 48 hs. Mientras tanto, también transfundir concentrados plaquetarios (en pacientes adultos: 1-3 U/hora o 10 U cada 4 horas y hasta 1 féresis cada 30 minutos).
- Algunas guías consideran dar romiplostim en dosis de 4, 5 y hasta 10 ug/kg
- Control mecánico o quirúrgico en el sitio de sangrado, si es necesario y factible (abdomen, SNC).
- Esplenectomía: mandatoria en sangrado que amerite laparotomía o neurocirugía. Realizarla de manera simultánea a la laparotomía o previa a la neurocirugía. En otros, considerar caso por caso ante sangrado crítico persistente a pesar del tratamiento médico.
- Factor VII activado recombinante (rFVIIa) 90 ug/kg en fallo del tratamiento médico más necesidad de cirugía, sangrado en SNC no quirúrgico u otro sangrado crítico con imposibilidad de cirugía. Se requiere un número mínimo de plaquetas: administrar junto con concentrados plaquetarios.

TPI en la embarazada

La TPI afecta entre 1:1000 y 1:10000 embarazos. Representa el 3-5% de las plaquetopenias de la embarazada.

El diagnóstico es por exclusión de otras causas más frecuentes ej., (trombocitopenia incidental y desórdenes hipertensivos del embarazo).

En la evaluación es importante considerar recuentos previos al embarazo, trimestre de aparición y severidad. Por ej., una trombocitopenia severa, menor a 50000 plaquetas, va a favor de PTI mientras que una plaquetopenia moderada >80-100 mil y no progresiva es más característica de trombocitopenia incidental. Una plaquetopenia previa que se profundiza a medida que avanza el embarazo sugiere TPl. En una mujer sin antecedentes, la aparición en embarazo temprano sugiere TPI (causa más común de trombocitopenia del primer trimestre). En cambio, las trombocitopenias que aparecen en el último trimestre o el preparto son, en el 75% de los casos, ejemplos de trombocitopenia incidental. La PTT aparece en segundo y tercer trimestre de embarazo y preparto mientras que la aparición en el posparto obligará a descartar síndrome HELLP, SUHa u otra microangiopatía trombótica por medio del frotis y el perfil de coagulación.

La mortalidad materna en PTI gestacional es casi nula. La morbilidad depende del recuento al momento del parto. La vía del parto (vaginal o cesárea) deberá decidirse según criterio obstétrico. 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 forceps o *vacuum*.

El tratamiento sigue pautas similares al resto de los adultos, enfatizándose el manejo conservador, especialmente en el primero y segundo trimestre. Deberán vigilarse los recuentos manteniendo valores >30000 en los primeros trimestres y >50000 cerca del parto (Figura 1). El uso de corticoides presenta complicaciones especiales (diabetes gestacional, hipertensión, prematurez, abruptio placentae). Dexametasona presenta mayor pasaje transplacentario y mayor riesgo de oligoamnios y malformaciones faciales fetales, por lo cual se prefiere la prednisona a la menor dosis útil (ej., 10-20 mg/d) y por el menor tiempo. Dosis de 0.25-0.5 mg/kg/d resultaron tan eficaces como 1 mg/kg/d y con menos incidencia de hipertensión y pre-eclampsia. La respuesta a esteroides es menor que fuera del embarazo, demora días y, una vez alcanzada, puede perderse rápidamente. La gammaglobulina es segura pero su efecto es transitorio y obliga a reinfusiones. La respuesta a estos tratamientos oscila en 40-50%. Hay pocas referencias del uso de inmunoglobulina anti-D endovenosa que conlleva un riesgo de hemólisis materna y fetal. En no respondedoras o cercano al parto se ha utilizado la combinación de ADMP (alta dosis de metilprednisolona) e Ig EV.

Micofenolato, danazol, ciclofosfamida, vincristina y fostamatinib están contraindicados. Azatioprina o CSA podrían ser una opción. **Rituximab y ARTPO están generalmente contraindicados, estando descripto el uso gestacional luego de la semana 20.** Los ARTPO atraviesan placenta y los efectos de su uso durante la organogénesis no son bien conocidos. El uso en el embarazo tardío no parece acompañarse de efectos indeseados en el feto o el neonato. De las publicaciones no surge claramente que los agonistas sean útiles para prevenir la trombocitopenia fetal como tampoco si la brusca deprivación posparto puede provocar trombocitopenia de rebote en el neonato. Hay reportes de fetos nacidos con trombocitosis. Los agonistas pasan a la leche materna.

Deberá vigilarse el recuento del recién nacido. El nadir de plaquetas ocurre habitualmente de 3 a 5 días después del nacimiento. Aún madres aparentemente "curadas" pueden dar a luz neonatos con plaquetopenia (en especial si fueron esplenectomizadas o han tenido un neonato previo con plaquetopenia). No se ha encontrado correlación entre el recuento plaquetario del neonato y factores maternos.

Entre 8% y 15% de los hijos de madre TPI presentará menos de 50000 plaquetas (y <5% tendrá menos de 20000). El sangrado suele ser leve a moderado. El riesgo de hemorragia mayor (fundamentalmente intracraneana), es inferior a 1%. El riesgo de hemorragia disminuye casi totalmente después de las 2 primeras semanas de vida aunque la trombocitopenia puede persistir por 3-4 meses. Se sugiere recuento en sangre de cordón: si >50000, observación y control diario por 7 días. Si <50000, confirmar por punción venosa, eco transcraneal para excluir tempranamente sangrado intracraneal. Gammaglobulina 1 gr/kg/d por 1 o 2 dosis. Sumar transfusión de plaquetas irradiadas (en especial si <30000). Se prefiere evitar esteroides por el riesgo de infección. En cuanto al uso de ARTPO, hay reportes anecdóticos del uso en neonatos. Podrían tener un lugar en la minoría de neonatos cuya trombocitopenia se prolongue más de 10-14 días. En neonatos con sangrado cerebral y en aquéllos con <10000 plaquetas debería descartarse la coexistencia de FNAIT, es-

pecialmente cuando el recuento materno sea normal. Luego del nacimiento, controlar recuentos hasta la 4ª semana (si bien el 80% de las trombocitopenias se resolverán dentro de las 2 semanas). Evitar inyecciones intramusculares hasta recuento seguro.
La lactancia no está contraindicada. Debería suspenderse si la plaquetopenia en el bebé, no mejora luego de unos días (posible presencia de IgA en la leche materna). Si aun así la plaquetopenia persiste, considerar plaquetopenias heredofamiliares y otras causas de plaquetopenia neonatal (FNAIT). En madres que reciban ARTPO el amamantamiento está desaconsejado.

Figura 1. Diagnóstico diferencial con otras causas de trombocitopenia



Azatioprina, rituximab y agonistas RTPO con categoría C según la FDA (efectos adversos en fetos animales pero sin estudios bien controlados en humanos)

TPI secundaria
La respuesta al tratamiento suele ser peor que en la forma primaria. Esto se ha visto tanto en 1ª L (respuesta a esteroides o Ig EV de apenas el 50%) cuanto post esplenectomía y agonistas RTPO.
Eltrombopag ha mostrado menos de 15% de respuestas en casos secundarios a linfoproliferativos, resultando especialmente ineficaz cuando el mecanismo sea infiltrativo.
Casos asociados a inmunodeficiencias primarias (IDCV, ALPS) se benefician de esteroides. La Ig EV es útil en IDCV y el MMF en ALPS. Rituximab y esplenectomía aumentan el riesgo de infección y deberían reservarse para casos refractarios.
El rituximab podría ser de elección en casos asociados a autoinmunidad, colagenopatías y linfoproliferativos.
En el caso de TPI secundaria a infecciones, considerar que la plaquetopenia puede deberse a mecanismos no inmunes y que corticoides, rituximab y esplenectomía impactan sobre la inmunidad y la carga viral.

En especial deberá considerarse el riesgo de infecciones oportunistas en casos sin respuesta al tratamiento antiviral, cuando la carga viral permanece elevada o los CD4 bajos.

- **HVC:** la plaquetopenia puede instalarse aún sin hepatopatía evidente. Deberán considerarse otras causas de plaquetopenia: centrales por daño al megacariocito, secuestro de hemodinámico o toxicidad del tratamiento antiviral. Los nuevos antivirales evitan la trombocitopenia asociada al uso del IFN. Se sugiere el seguimiento conjunto con hepatólogo e infectólogo. Deberán evitarse aquellos tratamientos que pudieran incrementar la carga viral. La esplenectomía podría ser riesgosa en casos con HT portal. Cuando sea necesario tratar, comenzar con Ig EV. Los ARTPO han mostrado eficacia aunque eltrombopag ha mostrado trombosis portal en adultos con cirrosis avanzada, hepatitis crónica a virus C o hipertensión portal.
- **HIV:** La TPI es una manifestación de enfermedad temprana en un huésped aún inmunocompetente. Sin embargo, la plaquetopenia también podría deberse a daño medular viral o a mielodisplasia. El tratamiento HAART puede mejorar el nivel de plaquetas. La utilización de corticoides, IGEV e Ig anti-D han demostrado ser eficaces y seguros. La esplenectomía también es útil, pero sus riesgos no han sido bien establecidos. No se conoce con certeza el efecto de rituximab, eltrombopag, romiplostim o citotóxicos sobre la progresión de la infección viral. Algunos antiretrovirales interfieren con el metabolismo de eltrombopag. Se sugiere seguimiento conjunto con infectólogo. Priorizar HAART.
  En caso de sangrado significativo o cuando sea necesario tratar la TPI emplear un algoritmo similar al no-HIV: curso corto de esteroides, IGEV o Ig anti-D. La esplenectomía es preferible como 2ª L. Cuando la plaquetopenia se instala post HAART habrá que descartar síndrome de reconstitución inmune: es infrecuente y responde a esteroides. En casos sin respuesta a HAART, con CD4 bajos o alta carga viral evitar inmunosupresores y esplenectomía.
- **Helicobacter pylori:** la terapia de erradicación puede mejorar el nivel de plaquetas en aproximadamente el 50% de los adultos afectados, especialmente en aquéllos con trombocitopenias leves viviendo en áreas con alta prevalencia de la infección. Se sugiere realizar la detección de la infección en aquellos enfermos que más pueden beneficiarse de la terapia de erradicación, pacientes con síntomas gastrointestinales y/o 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 endoscopía son métodos más sensibles y específicos que la investigación de anticuerpos en sangre. En aquéllos en los que se demuestre la infección, comenzar terapia de erradicación.

El síndrome de Evans es una enfermedad rara con aparición simultánea o secuencial de anemia hemolítica autoinmune, TPI o neutropenia inmune. Se ve en 1- 4% de los casos diagnosticados inicialmente como TPI o anemia hemolítica autoinmune. En niños, el 50-60% superpone criterios de ALPS. Otras condiciones asociadas en pediatría son: IDCV, post trasplante de órganos sólidos o médula ósea y luego de exposición a drogas (fludarabina). En adultos, el 50% de los casos son secundarios a enfermedades autoinmunes, linfoproliferativos e inmunodeficiencias.

El manejo es el convencional de la TPI aunque la respuesta a los tratamientos usuales (corticoides, IGEV e incluso esplenectomía) es menor. En 1 L, esteroides (IGEV es preferible cuando predomina la TPI). Luego del tratamiento inicial el 50-73% recaerá o quedará corticodependiente. En 2ª L, inmunosupresores (CSA, MMF, rituximab). La experiencia con el uso de ARTPO es escasa. En cuanto a la esplenectomía, las respuestas son menores y las recaídas llegan al 50%; está contraindicada en ALPS y en menores de 6 años. En una revisión reciente con un seguimiento de 5 años, se observó que solamente el 32% de los adultos tratados permanecía en remisión completa/parcial y la mortalidad global era del 25%, principalmente asociada a sangrado o sepsis.

Bibliografía

- 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.
- Arnold D, Nazy I, Clare R, Jaffe A, Aubie B,Li N, Kelton J. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. Blood Advances.

2017;1:2414-19.
- Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H et al. Immune Thrombocytopenia – Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat. 2018; 41:1-30.
- Provan D, Donald M. Arnold D, Bussel J et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Advances. 2019;3:3780-3816.
- Neunert C, Terrel Dl, Arnold D et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Advances. 2019;3:3829-66.
- Cirasino L, Robino AM, Podda GM et al. Report of a 'consensus' on the lines of therapy for primary immune thrombocytopenia in adults, promoted by the Italian Gruppo di Studio delle Piastrine. Platelets, DOI: 10.1080/09537104.2020.1751105
- Lev PR, Goette NP, Marta RF. Pathophysiological mechanisms leading to low platelet count in immune thrombocytopenia. J Immunological Sci. 2020;4:1-7.
- Miltiadous O, Hou M, Bussel J. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. Blood. 2020;135:472-90.
- Kuter D. Novel therapies for immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2021;196:1311-1328.
- Agarwal N and Mangla A. Thrombopoietin receptor agonist for treatment of immune thrombocytopeniain pregnancy: a narrative review. Ther Adv Hematol. 2021;12:1-17.
- Provan D and Semple JW. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. EBioMedicine. 2022 Feb;76:103820.doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103820
- Vianelli N, Auteri G, Buccisano F et al. Refractory primary immune thrombocytopenia (ITP): current clinical challenges and therapeutic perspectives. Ann Hematol. 2022; 101: 963-978.
- Xu X, Liang M-Y, Wang Y-L, Wang J-L and Zhang X-H. Lower-dose corticosteroid therapy in severe immune thrombocytopenia during pregnancy: The comparable efficacy and lower incidence of maternal complications. Front Pharmacol. 13:983734.doi: 10.3389/fphar.2022.983734

Trombofilias

Coordinadores:
Gallo, María del Carmen
emecegallo@yahoo.com.ar

Maneyro, Alberto
amaneyro@gmail.com

Autores:
Altuna, Diana
Ceresetto, José
Fassi, Daniel
Ferro, Hugo
Gallo, María del Carmen
Golglid, Silvina
Maneyro, Alberto
Schwalb, Graciela
Wittmund, Laureana

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

Índice:

Definición.....
Clasificación.....
A quién estudiar .....
Qué estudiar .....
Cuándo estudiar .....
Cómo estudiar .....
Para qué estudiar.....
Trombofilia en pediatría.....
Bibliografía recomendada.....

Abreviaturas

AAF	Anticuerpos antifosfolípidos
ACL	Anticuerpos anticardiolipinas
Antiβ2GPI	Anticuerpos anti beta 2 glicoproteína I
AT	Antitrombina
AVK	Fármacos antivitamina K
DOACs	Anticoagulantes orales directos
FVL	Factor V Leiden
HHcy	Hiperhomocisteinemia
HPN	Hemoglobinuria paroxística nocturna
IL	Inhibidor lúpico
PAI	Inhibidor del activador del plasminógeno
PC	Proteína C
PS	Proteína S
PT20210	Protrombina G20210A
RPCA	Resistencia a la proteína C activada
SAF	Síndrome antifosfolípido
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido *(single nucleotide polymorphism)*
TEV	Tromboembolismo venoso
TF	Trombofilia
TVP	Trombosis venosa profunda
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	
Protrombina G20210A	
Hiperhomocisteinemia / homocisteinuria	Hiperhomocisteinemia

Deben tenerse siempre presentes enfermedades sistémicas que pueden asociarse o predisponer a eventos trombóticos: neoplasias hematológicas y no hematológicas, 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, 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 **[2A]**. Recientemente se han identificado múltiples SNPs: mientras que la relevancia trombótica de muchos de estos genes-candidatos 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 TEV espontáneo en individuo menor de 50 años.
2. Primer episodio de TEV asociado a factores de riesgo transitorio de magnitud desproporcionado al factor desencadenante en menor de 50 años **[1]**.
3. TEV asociado a terapia hormonal o a embarazo y/o puerperio **[1]**.

4. TEV recurrente espontáneo o provocado por factores de riesgo transitorios bajo tromboprofilaxis adecuada **[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) **[2A]**.
6. Pacientes menores de 50 años con trombosis venosa superficial recurrente sin causa desencadenante **[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 **[2A]**.
8. Trombosis venosa esplácnica (síndrome de Budd Chiari, trombosis portal y mesentérica) en ausencia de factores locales precipitantes **[2A]**.
9. Trombosis de senos venosos cerebrales sin factores loco-regionales (infecciosos, traumáticos, tumorales) **[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 **[2A]**.
11. Pacientes con 2 o más abortos consecutivos tempranos (antes de las 10 semanas) de embarazo embrionado, sin causas genéticas **[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 placentae)* **[1]**.
    No hay evidencias hasta la fecha con respecto a la utilidad del estudio de trombofilia en pacientes que presentan fallas de implantación **[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 [2A].
14. Antecedente de necrosis cutánea asociada al uso de fármacos antagonistas de la vitamina K **[2A]**.

B. Sujetos asintomáticos

1. Adultos, familiares en primer grado de un sujeto con trombofilia conocida e historia de TEV (especialmente eventos espontáneos) **[2A]**.
2. Mujeres asintomáticas que intentan embarazo o requieren terapia hormonal (estrogénica), con familiares en primer grado con trombofilia conocida sintomática **[2A]**.

Qué estudiar

Las siguientes recomendaciones tienen nivel de evidencia 2A, salvo indicación en contrario.

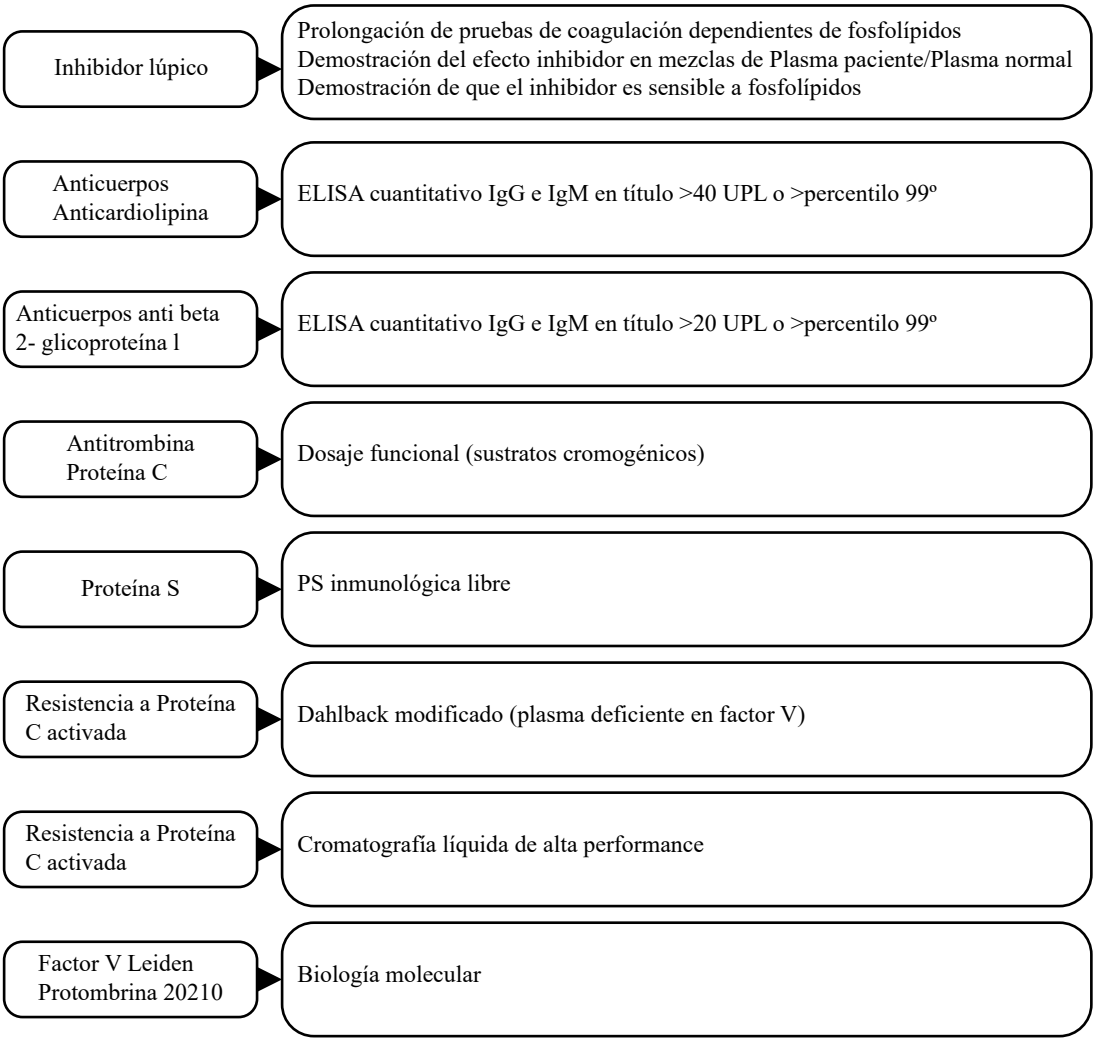
A quién estudiar	Qué estudiar
TEV antes de los 50 años: • Espontáneo o desproporcionado a factor desencadenante • Que ocurre bajo tromboprofilaxis adecuada • TEV con fuerte historia familiar • TEV asociado a estrogenoterapia o embarazo/ puerperio	IL, ACL, Antiβ2GPI – AT – PC – PS – RPCA / FVL – PT20210 – HHcy**[2B]**
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 años	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 de 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 (embrionarios), 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]** No se recomienda el estudio de TH en pérdidas de embarazos recurrentes o complicaciones vasculares de la placenta**[1]**.
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
Asintomáticos con historia familiar positiva (individualizado)	IL, ACL, Antiβ2GPI – AT – PC – PS – RPCA / FVL – PT20210

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 AVK 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 AVK. 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 con- firmados 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 TH 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 FVL 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", en particular aquéllas que contienen solo progestágenos (levonorgestrel) o ulipristal.

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 + AVK.
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.

Trombofilia en pediatría

La incidencia de TEV espontáneo en pacientes pediátricos es de 5% en niños y <1% en neonatos, en contraste con un 40% de eventos idiopáticos en adultos.

En niños la etiología de la trombosis es multifactorial, habitualmente con la presencia de más de un factor de riesgo adquirido. Por lo tanto, la TF es sólo uno de los elementos que determinan el riesgo. La utilidad de estudio de TF para definir la prevención y el tratamiento es controvertida.

Si bien la clasificación de las TF hereditarias y adquiridas, así como las de riesgo alto y bajo es igual a la de la población adulta, hay algunas condiciones especiales en niños y adolescentes que serán tratadas en este apartado.

A quien estudiar?	Qué estudiar?
Neonatos con púrpura fulminans	PS, PC, RPCA
Necrosis cutánea 2°a uso de AVK	PS, PC, RPCA
TVP no provocada	PS, PC, RPCA, AT, FVL, PT20210 Y AAF
TVP recurrente	PS, PC, RPCA, AT, FVL, PT20210 Y AAF
TVP provocada	No está indicado el estudio, excepto en caso de recurrencia
Trombosis arterial	No indicado **[1B]**
Trombosis de seno venoso cerebral	El estudio tiene un valor predictivo de recurrencia incierto (C) y no debería definir la duración de la anticoagulación.
Trombosis en sitios inusuales	El estudio tiene un valor predictivo de recurrencia incierto **[2B]** y no debería definir la duración de la anticoagulación. Los AAF sí tienen un valor predictivo de recurrencia por lo que se recomienda su detección. **[1A]**
Accidente cerebro vascular	No indicado **[2C]**

Una cuestión de controversia es si se debería estudiar TF hereditaria en individuos asintomáticos con un familiar en 1er. grado con antecedente de TEV o de TF hereditaria.

Quienes se muestran a favor del estudio argumentan que el mismo posibilitaría reducir la TVP provocada utilizando tromboprofilaxis primaria en pacientes que, en otra circunstancia, no la recibirían, en especial si el caso índice es portador de una TF hereditaria de alto riesgo.

Si bien es reconocido que el riesgo de TVP es mayor en individuos portadores asintomáticos de TF hereditaria que en aquéllos que no la tienen, está claramente demostrado que el antecedente familiar de TVP es un factor de riesgo independiente de la presencia o no de TF hereditaria.

Independientemente de las recomendaciones, debemos tener en cuenta que un estudio de TF hereditaria negativo, en un individuo asintomático con antecedentes familiares de TVP o de TF hereditaria, no excluye el riesgo de trombosis ni es suficiente para suspender la anticoagulación. Es decir que un estudio negativo no debe generar la "falsa tranquilidad" acerca del riesgo de TVP o recurrencia.

A la inversa, un resultado positivo, no debe ser sobreestimado respecto de la posibilidad de desarrollar TEV, en especial en pacientes con TF hereditaria de bajo riesgo y alto riesgo de sangrado.

En caso de realizar el estudio, resulta de suma importancia explicar a la familia los alcances y las limitaciones del mismo para evitar las situaciones de ansiedad que genera un resultado positivo.

Se recomienda: no estudiar TF hereditaria en individuos asintomáticos con un familiar en 1er. grado con un TEV o TF hereditaria.

Debido a que la historia familiar de TEV aumenta el riesgo de TEV, los individuos asintomáticos deberían recibir profilaxis antitrombótica en situaciones de alto riesgo.

Con respecto a cuándo estudiar:

En población pediátrica, los resultados deberán ser confirmados con el niño en buen estado.

Para la interpretación de los estudios de TF 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 TF hereditaria en población pediátrica, se debe considerar estudiar a los padres antes de afirmar el diagnóstico.

Bibliografía

- Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141(2) Suppl.
- Arachchillage J, Motawani J, Mackillop L et al. Guidelines for thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. Br J Haematol. 2022; 198:443-458-
- Calhoom 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.
- Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. J Thromb Thrombolysis. 2020; 49(4): 618-629.
- Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. N Engl J Med. 2017; 377:1177-1187.
- Davila J. Thrombophilia testing in the Pediatric Population. En: Shaz B, Hillyer C, Reyes Gil M: Transfusion Medicine and Hemostasis: Clinical and Laboratory Aspects. Elsevier Science Publishing 2019. Cap. 148.
- 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.
- 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.
- Nowak-Götti U, Van Ommen H., Kenet G. Thrombophilia testing in children: What and when should be tested? Thrombosis Research. 2018; 164: 75-78.
- Quenby S, Booth K, Hiller L et al. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial. Lancet 2023; 402: 54-61.
- Raffini L. Thrombophilia in children: who to test, how, when and why? Hematology. 2008: 228-235.
- 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.
- Thornburg C, Raffini L. Testing children for inherited thrombophilia: more questions than answers. British Journal Haematology. 2009, 147, 277-288.
- Trégouét 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.
- Yang J, Chan A. Pediatric Thrombophilia. Pediatric Clinic N Am.º 60 (2013) 1443-1462.

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

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

Índice

Consideraciones generales .....
Complicaciones gestacionales .....
Trombofilias congénitas .....
Criterios diagnósticos de SAF (ISTH) .....
Clínicos .....
Bioquímicos .....
Prevalencia TEV en embarazo .....
Recomendaciones de estudio en complicaciones gestacionales asociadas a trombofilia .....
Recomendaciones de manejo terapéutico según categorías de riesgo de TEV en trombofilia hereditaria y adquirida .....
Recomendaciones de manejo terapéutico en mujeres con complicaciones gestacionales asociadas a trombofilia hereditaria y adquirida .....
Recomendaciones de dosis de antitrombóticos .....
Bibliografía .....

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 β2 Glicoproteína 1
ISTH	International Society of Thrombosis & Haemostasis
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; anormalidades 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-aβ2GPI) 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 aβ2GPI).

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, aβ2GPI) 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.

Un reciente trabajo europeo ha sido publicado proponiendo una clasificación diagnóstica que amplía otros aspectos clínicos del síndrome (ver bibliografía adjunta)

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.

<u>Recomendaciones de estudio de trombofilia en complicaciones gestacionales</u>

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 pérdidas de embarazos recurrentes o complicaciones vasculares de la placenta en base a resultados del estudio ALIFE2 publicados en julio de 2023.

4- 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: hidroxicloroquina y/o corticoides (metilprednisona a dosis bajas). La hidroxicloroquina 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 pre-

vención 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. CurrOpin 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 I A, 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, BauerK, 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 ANTIFOSFOLÍPIDOS 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.
- Medha Barbhaiya, Stephane Zuily, Ray Naden et als. 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. Arthritis Rheumatolol. 2023 Aug 28. On print
- Prof Siobhan Quenby MD, Katie Booth MSc, Louise Hiller PhD et als. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombofilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial. The Lancet. Volume 402, Issue 10395, 1-7 July 2023, Pages 54-61

Manejo de antiagregantes plaquetarios en la práctica diaria

Coordinadores:
Fassi, Daniel
danielfassi@yahoo.com.ar

Giumelli, Carla
cgiumelli@hotmail.com

Autores:
Fassi, Daniel
Giumelli, Carla
Golglid, Silvina
Privitera, Verónica
Pujol, Marcelo
Xavier, Luis

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

Índice

Introducción .....
Mecanismo de acción, vida media y tiempo de suspensión de antiplaquetarios .....
Indicaciones actuales de los antiplaquetarios (AP).....
Lugar del laboratorio: pruebas de función plaquetaria .....
Medidas generales de prevención y manejo de sangrado frente a procedimientos invasivos .....
Manejo de procedimientos electivos.....
Manejo perioperatorio en cirugía no cardiaca (CNC).....
Manejo de situaciones especiales: sangrados cerebral y gastrointestinal .....
Cirugías oftalmológicas, procedimientos menores y endoscópicos, odontológicos,
anestesia regional, Coagulopatías hereditarias .....
Trombocitopenia y tratamiento con antiplaquetarios .....
Bibliografía .....

Abreviaturas

AAS:	ácido acetilsalicílico
ACV:	accidente cerebro vascular
AINES:	antinflamatorios no esteroides
AP:	antiagregantes plaquetarios
AVK:	antagonistas de vitamina K
COX1:	ciclooxigenasa 1
DAPT:	doble terapia antiagregante
DOACs:	anticoagulantes orales directos
DES:	stent liberador de droga
BMS:	stent metálico
EAP:	enfermedad arterial periférica
EV:	endovenoso
GpIIbIIIa:	glucoproteína IIbIIIa
HIC:	hemorragia intracerebral
IBPs:	inhibidores de la bomba de protones
ICP:	intervenciones coronarias percutáneas
SAPT:	simple terapia antiagregante
SCA:	síndrome coronario agudo
SCC:	síndrome coronario crónico
SGI:	sangrado gastrointestinal
SMD:	síndrome mielodisplásico
TPI:	trombocitopenia inmune
VCC:	videocolonoscopía
VEDA:	videoendoscopía alta

Introducción

Los antiplaquetarios (AP) son las drogas utilizadas para la prevención primaria y secundaria en enfermedad isquémica arterial dentro de las que se incluyen: síndromes coronarios agudos y crónicos (SCA), accidentes cerebrovasculares (ACV) y la enfermedad arterial periférica (EAP).

Las diversas sociedades adoptaron el uso de la terapia antiagregante como la piedra fundamental para pacientes con SCA que requieren intervenciones coronarias percutáneas (ICP) para prevenir los eventos trombóticos tanto locales como sistémicos.

La racionalidad del uso de AP es la inhibición de la interacción de las plaquetas, sistema de coagulación y la inflamación que son las bases y por ende las complicaciones producidas por ruptura o erosión de la placa ateromatosa.

Mecanismo de acción, vida media y tiempo de suspensión de los AP

Tabla 1. Mecanismo de acción, vida media y tiempo de suspensión sugerido para los diversos antiagregantes plaquetarios.

Clase de droga	Mecanismo de acción	Vía de administración	Vida media	Pico de acción	Duración de la acción	Tiempo de interrupción recomendado para procedimientos invasivos
Inhibidor de COX-1 **Aspirina**	Acetilación de la COX-1 irreversible	Oral	15-20 min	20 minutos (DC)	7 días	3-7 días
Tienopiridina **Clopidogrel** **Prasugrel** **Ticagrelor** **Cangrelor**	Inhibidor de P2Y12 Irreversible Irreversible Reversible Reversible	Oral EV	 8 hs 7 hs (2-15) 12 hs 3-6min	 2-4 hs (DC) 30 min (DC) 30 min (DC) 30 min	 7 días 7 días 5 días	 5 días 5-7 días 3-5 días 30-60 min
Antagonista del PAR1 **Vorapaxar**	Reversible	Oral			21 días	4-8 semanas
Inhibidores de GP IIbIIIa **Abciximab** **Tirofibán** **Epifibatide**	 Reversible Reversible	 EV	 12 hs 2 hs 2 hs	 10 min 15 min 10-30 min	 24-48 hs 8-12 hs 8-12 hs	 12 hs 4-6 hs 6-8hs
Inhibidores de fosfodiesterasas **Dipiridamol** **Cilostazol**	Incrementa AMPc reversible	Oral	 10 hs 10 hs	 2-3 hs 2-4 hs	 24 hs 48 hs	 24 hs 48 hs
Antagonista del receptor prostaciclinas **Iloprost**	Análogo de prostaciclinas	EV	 30 min	 20-30 min		 2 hs

Indicaciones actuales de los AP

Tabla 2.

	Tratamiento de mantenimiento	Duración
Profilaxis primaria*		
Enfermedad coronaria	Aspirina 75-100 mg	
Síndromes mieloproliferativos crónicos Phi negativos (P. vera, T. esencial)	Aspirina 100 mg	
Estenosis carotideas asintomáticas	Aspirina 100 mg	
Prevención secundaria		
Intervenciones coronarias percutáneas Stent primera generación Stent de segunda y tercera generación	 Aspirina 100 mg + Prasugrel 10 mg, ticagrelor 90 mg o clopidogrel 75 mg Aspirina 100 mg + prasugrel 10 mg, ticagrelor 90 mg o clopidogrel 75 mg	 12 meses 3-6 meses
Accidente cerebro-vascular isquémico (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT) pequeños vasos (lacunares) No cardioembólico agudo Otras opciones: Fallo a aspirina	Aspirina 81-325 mg o clopidogrel 75 mg Aspirina 50-75 mg + dipiridamol 200 mg cada 12 hs (acción prolongada) Aspirina + clopidogrel Ticagrelor 180mg carga /90 mg c/12 hs monoterapia Aspirina + dipiridamol Cilostazol 100 mg cada 12 hs Evaluar rotar a clopidogrel	 Los primeros 21 días post evento en los de alto riesgo
Arteriopatía periférica Claudicación intermitente Estenosis carotidea con o sin endarterectomía	Aspirina 100 mg o clopidogrel 75 mg + cilostazol 100 mg cada 12 hs Aspirina 100 mg	
Prótesis valvulares Biológicas: Aórtica Mitral y tricúspide Mecánicas con f. riesgo cardiovascular TAVI	 Aspirina 75-100 mg Anticoagulación No antiagregación Agregar aspirina 100 mg o dipiridamol 100 mg cada 8 hs Aspirina 75-100 mg monoterapia (Clase 1) Doble terapia (aspirina100+clopidogrel 75mg (Clase 2b)#	 3 meses 3 meses
Fibrilación auricular y contraindicación para anticoagular	No se contempla aspirina como opción terapéutica Aspirina 75-100 mg + clopidogrel 75 mg	Evaluar cierre de orejuela
Enfermedad tromboembólica no provocada sin tratamiento anticoagulante	Aspirina 100 mg	2-4 años

* Se desaconseja el uso rutinario de AAS para prevención primaria de enfermedad cardiovascular por falta de beneficio neto demostrado en varios estudios y metaanálisis. Su uso podría quedar restringido a pacientes entre 40 y 70 años con fuertes factores de riesgo cardiovascular asociados y bajo riesgo de sangrado. Utilizar la estratificación de riesgo para enfermedad vascular *(ASCVD risk score)*: si el riesgo es mayor a 10% de incidencia de ACV a 10 años se puede indicar AAS 75 a 100 mg/d si el riesgo de sangrado es bajo. Si el índice de riesgo es menor a 5%/10 años, no dar AAS. En situaciones intermedias evaluar de manera individual.

(DAPT): AAS + clopidogrel 75 mg: el *POPular Trial* y el *ARTE Clinical Trial* demostraron mayor riesgo de sangrado sin beneficio neto en cuanto a eventos isquémicos. Las guías norteamericanas dejan su indica-

ción limitada a los primeros 3 a 6 meses si hay bajo riesgo de sangrado con una clase de recomendación 2b (puede ser considerado con moderada calidad de evidencia).

Lugar del laboratorio: pruebas de función plaquetaria

Las pruebas de laboratorio (*bedside* o agregometría por luminiscencia) para cuantificar la reactividad plaquetaria bajo tratamiento antiagregante, ya sea con esquema doble o triple, en los síndromes coronarios agudos que son sometidos a ICP son un factor de riesgo de eventos vasculares (accidentes cerebro vasculares o eventos cardio-vasculares). Sin embargo, no se recomiendan rutinariamente para seguimiento, ajuste de terapéutica o perioperatorio para monitorear efecto residual.

Medidas generales de prevención y de manejo del sangrado previo a procedimientos invasivos

Manejo de procedimientos electivos

Prevención secundaria de síndromes coronarios con ICP:

Evento agudo: en los síndromes coronarios agudos (SCA) que son sometidos a ICP debe siempre considerar el balance entre riesgo isquémico/sangrado. De los factores de riesgo propuestos para riesgo de sangrado alto, la edad, el uso de anticoagulantes orales y el fallo renal son los hallados más frecuentemente observados.

Definición alto riesgo de sangrado: a lo largo del tiempo, se han utilizado distintas estratificaciones de riesgo. La definición de *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) con un puntaje de 3 a 5 conlleva un riesgo anual de sangrado ≥4% o hemorragia cerebral ≥1%. Esta ha demostrado su utilidad en el campo de la ICP.

El *Academic Research Consortium* (ARC) propone 1 criterio mayor o 2 criterios menores para definir los pacientes de alto riesgo de sangrado al momento de ICP (Tabla 3).

Tabla 3. Criterios mayores y menores de alto riesgo de sangrado al momento de ICP

Criterio mayor	Criterio menor
	≥75 años
Uso de anticoagulantes a largo plazo	
Fallo renal severo depuración de creatinina ≤30 mL/min	Fallo renal moderado depuración de creatinina 30 – 50 mL/min
Hemoglobina < 11 g/dL	Hemoglobina 11-12,9 g/dL para hombres y 11-11,9 g/dL para mujeres
Sangrado que requirió hospitalización o transfusión en los últimos 6 meses o en cualquier momento si es recurrente	Sangrado que requirió hospitalización o transfusión en los últimos 12 meses
Trombocitopenia <100 x 10^9/L	
Diátesis hemorrágica crónica	
Cirrosis hepática con hipertensión portal	
	Uso crónico de drogas antiinflamatorias no esteroides (DAINES) o esteroides
Cáncer activo (excluyendo baso y espino celular) en los últimos 12 meses	
Hemorragia cerebral espontánea previa	
Hemorragia cerebral traumática dentro 12 meses previos.	
Presencia de malformación arterio-venosa	
Accidente cerebro-vascular isquémico moderado a severo dentro de los 6 meses previos. (Escala NIHSS ≥5)	Antecedente de accidente cerebro-vascular que no cumpla el criterio mayor
Hemorragia cerebral traumática dentro 12 meses previos	
Cirugía que no se pueda diferir bajo doble antiagregación	
Cirugía mayor o trauma en los últimos 30 días	

Una vez definido el alto riesgo de sangrado existen distintas estrategias para minimizar el mismo.

Estrategias propuestas para pacientes de alto riesgo de sangrado que van a ser sometidos a angioplastia y no requieren anticoagulación:

• Acortar el tiempo de DAPT: para los SCA con infarto con ST, inicio con doble terapia antiagregante y luego suspender la aspirina a los 3-6 meses (clase IIa)

Tabla 4. Factores que determinan el tiempo de doble antiagregación en pacientes con alto riesgo de sangrado

Factores de riesgo	Riesgo de trombosis	Duración		Riesgo de sangrado			
				Bajo		alto	
SCA IAM con ST IAM sin ST	Alto	12 meses 12 meses	IA IA	> 12 meses >12 meses	IIb IIa	3-6 meses Desescalar 1 -3 meses	IIa IIb IIa
Crónico (SCC)		6 meses	IA	extender	IIa	1-3 meses	IIb
Tipo de stent BMS 1 generación DES 2ª generación 3ª generación	 Alto Bajo Bajo	 12 meses 6 meses 6 meses 3 meses				 3-6 meses 3 meses 1-3 meses	

• Desescalar el prasugrel o ticagrelor a clopidogrel a los 3-6 meses: en los pacientes con SCA con infarto sin ST luego de 1 mes de DAPT, continuar con clopidogrel; o 3 meses de DAPT y luego aspirina.
Se postulan dos estrategias para desescalar los inhibidores de P2Y12:

→ De forma guiada: utilizando los tests de funcionalidad plaquetaria o los tests genéticos para determinar los alelos de citocromos. Las guías internacionales y este panel no recomiendan la modalidad de desescalar en forma guiada.

→ De forma no guiada (recomendada) los trabajos desescalaron de inhibidores de P2Y12 potentes a clopidogrel al mes del evento agudo.

La tabla 5 muestra las estrategias para desescalar los antiagregantes de acuerdo a SCA o SCC y requerimiento de dosis de carga.

Tabla 5. Estrategia de cambio de los inhibidores de P2Y12. Dosis de carga de clopidogrel (DCC) 600 mg, Dosis de mantenimiento clopidogrel (DMC 75 mg/d)

SCA	SCC
Prasugrel a clopidogrel (DCC)	Prasugrel a clopidogrel (DMC)
Ticagrelor a clopidogrel (DCC)	Ticagrelor a clopidogrel (DMC)

• Retiro de la aspirina manteniendo la monoterapia con P2Y12: el ticagrelor fue utilizado en el GLOBAL-LEADERS luego de 1 mes de doble terapia, el TWILIGHT y TICO luego de 3 meses de doble terapia, estos dos últimos disminuyeron el punto final combinado de sangrado.
• Reducción de dosis: mantener aspirina y reducir la dosis de mantenimiento de prasugrel a 5 mg/día en lugar de 10 mg/día o ticagrelor a 60 mg 2 veces/día en lugar de 90 mg 2 veces/día. Esta estrategia tiene menor evidencia en el primer año ICP.

Opciones de triple terapia para minimizar sangrado:

De los pacientes que requieren ICP y requieren anticoagulación a largo plazo, el tratamiento denominado triple terapia (DAPT asociada a anticoagulación oral) demostró un riesgo de sangrado elevado. Esto llevó a la suspensión de la aspirina en forma precoz y a la continuación de la monoterapia antiagregante con inhibidores de P2Y12, de éstos el clopidogrel es el que tiene más evidencia a la fecha.

Existen diversas estrategias para minimizar el sangrado:

Uso de doble terapia sobre triple terapia, demostrada en el estudio WOEST (clopidogrel y antivitamina K)

- El retiro de la AAS en forma precoz (entre 1 semana y 1 mes del alta) sigue siendo un punto controversial. En general se recomienda al mes.
- Disminución del tiempo de uso de triple terapia a 6 semanas vs 6 meses, estudio ISAR-TRIPLE.

- Uso del triple esquema el primer mes, continuar con 1 solo antiagregante hasta los 6 meses, y luego evaluar la posibilidad de solo anticoagulación.
- Ajuste del RIN al límite inferior terapéutico (ej en fibrilación auricular mantener RIN 2.0-2.5).
- Uso de anticoagulantes orales directos (DOACs) sobre antivitamina K.
- Uso preventivo de inhibidores de la bomba de protones.

Manejo de procedimientos electivos luego de ICP

- La suspensión del tratamiento DAPT dentro del primer mes de ICP con stent debe evitarse ya que tiene un impacto en la mortalidad. En estos pacientes se podrá evaluar el uso de inhibidores de glicoproteína IIbIIIa (bajo nivel de evidencia).
- En pacientes que reciben aspirina e inhibidores de P2Y12 luego del mes que serán sometidos a cirugía electiva de bajo riesgo de sangrado o procedimientos se sugiere mantener aspirina y suspender inhibidor previo a la cirugía. (bajo nivel de evidencia)

Tabla 6. Clasificación de riesgo para sangrado relacionado con cirugía/procedimiento.

Mínimo	Procedimientos dermatológicos menores [1] Cirugía de cataratas Procedimientos dentales menores [2] Implante de marcapasos o desfibriladores Angiografía coronaria (abordaje radial) Estudio electrofisiológico o ablación con catéter Ecocardiograma transesofágico con o sin cardioversión eléctrica Endoscopias gastrointestinal y colonoscopia sin biopsia
Bajo/Moderado	Biopsias cutáneas/ganglionares/médula ósea Artroscopia Cirugía ortopédica menor (pie/mano) Angiografía coronaria (abordaje femoral) Endoscopía gastrointestinal y colonoscopia con biopsia simple Histerectomía - Cirugía de mama Colecistectomía laparoscópica Reparación de hernia abdominal Cirugía de hemorroides Broncoscopía - biopsia Procedimientos dentales complejos (extracción ≥4 piezas dentales) Cirugía oftálmica (no relacionadas con cataratas)
Alto	Cirugía mayor con lesiones extensas en los tejidos Cirugía oncológica [3] Cirugía ortopédica mayor [4] Cirugía plástica reconstructiva Cirugía torácica mayor [5] Cirugía urológica o gastrointestinal (especialmente anastomosis) Resección transuretral de próstata, resección de vejiga o ablación de tumores Nefrectomía, biopsia renal Resección de pólipos en el colon Resección intestinal Gastrostomía percutánea endoscópica, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica Cirugía en órganos altamente vasculares (riñones, hígado, bazo) Cirugía intracraneal o espinal Anestesia neuraxial (espinal o epidural) Inyecciones epidurales

[1] Extirpación de cáncer de piel basal y escamoso, queratosis actínica y nevus. Drenajes de abscesos.

[2] Extracciones dentales 1-3 piezas, cirugía periodontal, colocación de implantes, endodoncia, procedimientos raspado/limpieza subgingival.

[3] Especialmente resección de tumores sólidos (pulmón, esófago, estómago, colon, hepatobiliar, pancreáti-

co).
[4] Artroplastia total de cadera, rodilla y hombro.
[5] Cirugía cardíaca, pulmón / pleura, esófago o mediastino.

Manejo perioperatorio en cirugía no cardíaca (CNC)

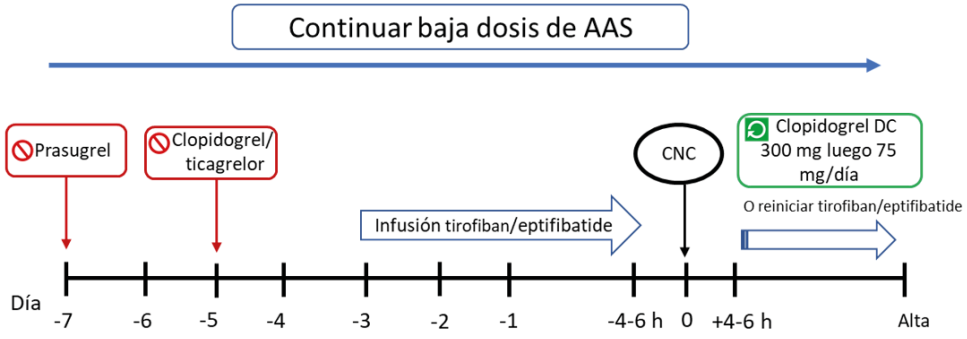
SAPT

En pacientes con indicación de AAS como prevención primaria se debe suspender entre 5 a 7 días antes de la cirugía. En paciente con riesgo bajo a moderado de enfermedad cardiovascular y/o en pacientes con riesgo alto de sangrado, considerar no reiniciarla.
En paciente con indicación de AAS por ICP que se someten a cirugía de bajo riesgo de sangrado, continuar con AAS en dosis bajas. Para pacientes que se someten a cirugías de alto riesgo de sangrado se debe suspender AAS 7 días antes.
En pacientes con indicación de inhibidores P2Y12 monoterapia como estrategia de desescalación posterior a IPC/ IAM o por ACV reciente, evaluar individualmente según riesgo isquémico y hemorrágico.
Los pacientes que serán sometidos a procedimiento de riesgo de sangrado mínimo y bajo pueden continuar AAS sin interrupción. Hay menor evidencia de continuar con inhibidores de P2Y12 monoterapia (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel) en procedimientos menores, por lo que parece razonable suspenderlos por un período corto (3-4 días) antes del procedimiento.

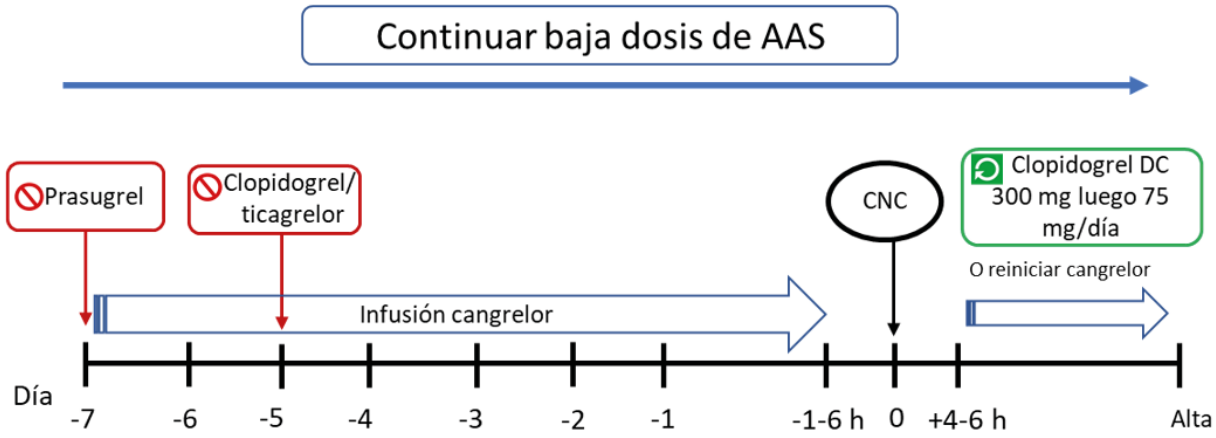
DAPT

Las cirugías electivas en pacientes con DAPT por ICP deben postergarse idealmente 6 meses luego de IPC electiva y 12 meses luego de SCA. (recomendación I A) En caso de no poder retrasar la cirugía se sugiere de 1 a 3 meses de DAPT luego de ICP. Pacientes con alto riesgo considerar la cirugía luego de 3 meses de DAPT. Cuando la cirugía es urgente y debe realizarse bajo los efectos de DAPT, se sugiere desescalar de un inhibidor P2Y12 potente como ticagrelor o prasugrel a clopidogrel o suspender aspirina.
Se debe suspender clopidogrel 5 días o ticagrelor 3-5 días y prasugrel 5-7 días previo a la cirugía; no suspender aspirina en lo posible. Reiniciar P2Y12 tan pronto como sea seguro del stent, infarto de miocardio recurrente o ICP reciente y la cirugía no puede diferirse. Ver figura 1

Figura 1. Terapia puente con antiagregantes endovenosos. Traducido y adaptado de ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. Eur Heart J. 2022;43(39):3826-3924.



Tirofibán: 0,1 µg/kg/min; si la depuración de creatinina es < 50 ml/min, ajustar a 0,05 µg/kg/min.
Eptifibatide: 2,0 µ/kg/min; si la depuración de creatinina es <50 ml/min, ajustar a 1,0 µg/kg/min



Cangrelor: 0,75 mg/kg/min.

Manejo de situaciones especiales

A. Sangrado cerebral

El tratamiento antiagregante con aspirina o monoterapia conlleva un pequeño aumento absoluto del riesgo de hemorragia intracerebral (HIC) primaria, aunque algunos estudios no han encontrado un aumento del riesgo. Una revisión posterior estimó que el riesgo absoluto de HIC atribuido al uso de aspirina para la prevención primaria y secundaria de la cardiopatía coronaria es de 0,2 eventos por 1000 año/-paciente.

El tratamiento antiagregante (AAS y clopidogrel) utilizados en pacientes con factores de riesgo cardiovascular como prevención primaria y secundaria demostró una reducción del 15 al 34% en la mortalidad, pero predisponen al sangrado cerebral (HIC) espontáneo o postraumático. Siguiendo a una HIC, el uso de antiplaquetarios aumenta el riesgo de muerte un 27%. Un trabajo reciente aleatorizado, fase 3, multicéntrico (PATCH) en pacientes con hemorragia supratentorial, bajo tratamiento antiplaquetario, 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 42 % (edema, herniación) y trombosis, sin diferencia en la sobrevida.

Algunos autores recomiendan considerar indicar transfusión de plaquetas sólo en pacientes que tengan indicación neuroquirúrgica. La conducta en los pacientes bajo tratamiento con AP que experimentan HIC, se basa principalmente en la suspensión de la droga antiplaquetaria realizada tras la evaluación caso por caso del riesgo/beneficio (2B).

HIC
- Suspender antiagregación 7-14 días si el riesgo trombótico es bajo.
- Evitar transfusión de plaquetas (eventualmente en sangrado grave/con riesgo de vida a criterio del equipo tratante).
- Transfundir plaquetas en pacientes que requieran neurocirugía de urgencia para evitar la hemorragia postoperatoria.

Reanudación de la terapia antiplaquetaria: la reanudación temprana del tratamiento antiagregante después de una HIC aguda, conlleva un riesgo de re-sangrado del 25% y de expansión del hematoma. El momento para reanudar no está claro y debe decidirse en forma multidisciplinaria.

Un trabajo aleatorizado, fase 2 (RESTART) demostró que el reinicio de los antiagregantes post HIC tuvieron 35% menos de eventos isquémicos y sin aumento de recurrencia de HIC.

Predictores de recurrencia de HIC:
Angiopatía amiloide (microsangrado)
Localización lobar
Edad > a 75 años
Hipertensión arterial
ACV previo
Disfunción renal

- 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 y la función renal sea normal (IIB).
- En ancianos, la evidencia de microsangrado en corteza cerebral se correlaciona con angiopatía amiloide, y el uso de antiplaquetarios en presencia de microsangrados se acompañó de un aumento del riesgo relativo de sangrado cerebral y re-sangrado. Esto no ocurre en la HIC profunda donde el re-sangrado es menos frecuente. 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.
- HIC profunda: reiniciar con dosis de 100 mg o mayores (IIB)

Sangrado gastrointestinal (SGI)

Antiplaquetarios y sangrado gastrointestinal

Los agentes antiplaquetarios (AP) se asocian a un 5% por año de sangrado gastrointestinal (SGI) similar a los anticoagulantes. El riesgo es mayor cuando se utiliza doble terapia antiplaquetaria (DAPT) o monoterapia asociada a anticoagulantes.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) parecen ser altamente efectivos para reducir este riesgo, pero a menudo son infrautilizados. Hay datos que respaldan reducciones en hospitalizaciones por SGI superior en pacientes que toman anticoagulantes y aspirina, inhibidores de P2Y12 y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Sobre el uso de IBPs a largo plazo y el riesgo de enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal, infección por Clostridium difficile y riesgo de fractura y cáncer.

Antiplaquetarios y SGI superior

AAS

- Por mecanismos locales (absorción a través del pH neutro de la mucosa gástrica donde se ioniza y queda atrapada temporalmente en las células de dicha mucosa) y sistémicos (a través de la disminución de la síntesis de prostaglandina E2 y prostaciclina que aumentan el flujo sanguíneo local y la síntesis y secreción de moco gástrico y bicarbonato), favorece la formación de úlceras gástricas o duodenales.

Estos efectos locales y sistémicos, especialmente en combinación con otros factores como el uso de corticosteroides, múltiples AINEs y la edad, aumentan la secreción de ácido gástrico dando como resultado una barrera mucosa debilitada y una propensión a la formación de úlceras. Una vez que se ha desarrollado una úlcera, los efectos antiplaquetarios de la aspirina aumentan el riesgo de sangrado de la lesión. Se están realizando esfuerzos para desarrollar una aspirina más segura, un complejo de lípidos y aspirina, que podría reducir la ulceración GI endoscópica en comparación con la aspirina de liberación inmediata y tiene una mejor biodisponibilidad y efectos antiplaquetarios más consistentes que la aspirina con cubierta entérica.

Clopidogrel

- No tiene efecto lesivo local sobre la mucosa gástrica, y esto ha sido confirmado endoscópicamente.
- Los efectos antiplaquetarios del clopidogrel pueden predisponer a los pacientes con úlceras gástricas al sangrado
- Con estos conceptos y tomando como base sólo el mecanismo de acción, el clopidogrel podría ser el fármaco preferido en un paciente que ha experimentado SGI (especialmente superior) ya que la aspirina no sólo aumenta el sangrado cuando ocurre, sino que también es ulcerogénica.

Prasugrel y ticagrelor
Tienen una mayor incidencia de hemorragia mayor comparado con clopidogrel, lo que impulsa su uso como monoterapia sin AAS

Cilostazol: tiene menor incidencia de SGI vs AAS. Considerado en caso de alergia o contraindicación a la misma si el sangrado ocurrió bajo clopidogrel como monoterapia.

Antiplaquetarios y SGI bajo
Los SGI bajo por AP parecen depender sobre todo del efecto antiplaquetario, aunque existen datos de que los efectos nocivos de DAPT en el intestino delgado (ID) han aumentado por prescripción concomitante de IBPs. Éstos no han mostrado ningún beneficio en la prevención de daños relacionados con la aspirina en el tracto gastrointestinal inferior.

IBPs, antiplaquetarios y lesiones gastrointestinales
• AAS e IBPs alteran la microbiota del intestino delgado y la integridad de la barrera gastrointestinal, que contribuiría a la lesión de la mucosa del intestino delgado (ID)
DAPT produce lesión intestinal con translocación de bacterias intestinales en el torrente sanguíneo, aumentando la incidencia de eventos adversos después de una intervención coronaria percutánea en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Escenarios clínicos
1. Prevención de SGI
2. Manejo del SGI agudo
3. Manejo de los AP post sangrado

1- Prevención del SGI
El SGI posterior a una ICP es una situación clínica frecuente y está asociada con una alta morbilidad y mortalidad.
El riesgo de SGI con AP aumenta si:
- Edad avanzada del paciente
- Antecedente de SGI o lesiones potencialmente sangrantes preexistentes (aumenta el riesgo de SGI luego del alta hospitalaria)
- Infección por Helicobacter pylori
- Anemia
- Uso de DAPT vs SAPT
- Uso concomitante de anticoagulantes, AINEs y/o corticoides
- Un meta-análisis mostró que la AAS con cubierta entérica o de liberación prolongada, no reduce el SGI inducido por la droga

DAPT vs SAPT
Un reciente ensayo clínico aleatorizado OPT-PEACE (*Optimal Antiplatelet Therapy* para la prevención de lesiones gastrointestinales) mantuvo DAPT durante 6 meses seguido de terapia antiagregante plaquetaria única con aspirina o clopidogrel de 6 a 12 meses. Los resultados de este estudio mostraron menos lesiones de la mucosa gastrointestinal y hemorragia clínica en comparación con DAPT hasta los 12 meses. El SGI se duplica con DAPT vs SAPT con igual incidencia de eventos isquémicos, evaluar entonces acortar DAPT a 6 meses
- Se reducirá el riesgo de SGI si acortamos la DAPT con prasugrel/ticagrelor y rotamos a clopidogrel.
- No está claro si el uso como monoterapia de anti P2Y12 o AAS reducirá la incidencia de injuria GI al terminar la DAPT.
- Usar preventivamente IBPs con resultados positivos en tracto GI alto, pero contradictorios en tracto GI inferior.

Dos índices predictivos son usados para evaluar el riesgo de SGI para esta decisión terapéutica: el DAPT y el PRECISE DAPT score (Figura 2)

Figura 2. Índices DAPT y PRECISE DAPT

DAPT Score	PRECISE-DAPT
Edad	Edad
Tabaquismo	Sangrado previo
Diabetes mellitus	Recuento de glóbulos blancos
Hipertensión arterial	Hemoglobina
Enfermedad vascular periférica	Clearance de creatinina
Angioplastía o infarto previo	
Stent libertador de paclitaxel	
Diámetro de stent < 3mm	
Insuficiencia cardíaca o FEVI <30%	
Angioplastía a puente venoso	

Adaptado de la Rev Chil Cardiol vol.36 no.3 Santiago dic. 2017

Interpretación: un índice ≥2 está asociado con una relación riesgo/beneficio a favor de DAPT prolongada, por el contrario, un índice <2 está asociado con una relación riesgo/beneficio desfavorable

Uso concomitante de anticoagulantes

Las guías de América del Norte y Europa recomiendan pautas para reducir SGI en pacientes con FA o TEV bajo ACO que tienen un SCA y requieren ICP:

a. Acortar los tiempos de antiagregación + anticoagulación
b. Uso de dosis reducidas de anticoagulantes, preferentemente anticoagulantes orales directos (DOACs) en dosis bajas
c. Usar clopidogrel más DOAC en terapia combinada
e. Se prefiere terapia doble vs triple
f. Mantener AAS + ACO no más de un año, luego sólo ACO
g. Usar IBPs durante y luego de la ICP

2- Manejo del SGI agudo

- Desde una visión clínico-hematológica: evaluar la magnitud del sangrado:
  a. Leve: no requiere atención médica y si la requiere, no necesite internación.
  b. Moderado: pérdida de Hb de más de 1.28 g/dl de Hb o requiere hospitalización, pero estable hemodinámicamente.
  c. Grave: pérdida de más 2 g/dl de requiere hospitalización y procedimientos médicos o quirúrgicos, hemodinámicamente estable o inestable.

- Desde una visión gastroenterológica (ESGE: Sociedad Europea de Gastroenterología):
valorar signos de riesgo endoscópico en sangrado no variceal (úlcera péptica gastroduodenal) para definir modificación o no de la terapia antiplaquetaria
  a. Riesgo alto: Forrest Ia, Ib, IIa y IIb
  b. Riesgo bajo: Forrest IIc y III

- Desde una visión cardio-hematológica:
Considerar:
a. DAPT vs SAPT
  b. Tiempo de colocación y tipo de stent
  a. Riesgo trombótico por suspender o discontinuar el tratamiento
  b. Riesgo hemorrágico por reanudarlo o continuarlo

Recomendaciones basadas en opinión de expertos y revisión de la literatura

Conceptos clave:

- *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 todo cuando se requiere mantener la doble antiagregación).*
- El uso de transfusiones de plaquetas en pacientes con SGI que están tomando agentes antiplaquetarios sin trombocitopenia no redujo el re-sangrado y se asoció con una mayor mortalidad.
- Visión gastroenterológica:

Basadas en las guías de la Sociedad Europea de Gastroenterología (ESGE) y un panel de consenso de expertos de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para SGI alto. Todas las recomendaciones son condicionales y de baja evidencia-

- No suspender la AAS en antecedente de sangrado reciente si no hay sangrado activo en la VEDA.
- Suspender al menos 3 días la AAS en pacientes con sangrado activo por VEDA. En caso de DAPT, continuar sólo con clopidogrel y suspender AAS por 3 días.
- Recomienda el inicio de IBPs en altas dosis endovenosas (EV) y mantener la infusión hasta 72 hs post VEDA. Los IBPs reducen el riesgo de SGI alto con AP: continuar con IBPs orales luego del alta cuando se reanudaron los AP al menos por un mínimo de 2 semanas
- El colegio americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA) también recomiendan el uso de IBPs en pacientes bajo DAPT que tienen antecedentes de hemorragia GI (recomendación de clase I), incluidos aquellos pacientes en terapia anticoagulante oral, sexo femenino, edad avanzada, bajo peso corporal, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, anemia y antiinflamatorios no esteroides (recomendación de clase IIa).

Sangrado digestivo bajo

El *American College of Gastroenterology* recomienda:

- Continuar con AAS (fuerte recomendación con moderado nivel de evidencia).
- Bajo DAPT suspender el clopidogrel por un máximo de 7 días y mantener la AAS. Si estaba bajo DAPT dentro de los 90 días post SCA o 30 días post stent: mantener DAPT (fuerte recomendación, bajo nivel de evidencia).
- Considerar en pacientes con DAPT con prasugrel/ticagrelor acortar la duración y cambiar a DAPT con aspirina y clopidogrel.

Visión hematológica:

- Pacientes con tienopiridinas solas: rotar transitoriamente a AAS, si bajo riesgo endoscópico y riesgo trombótico alto.
- Si hay riesgo endoscópico alto y riesgo trombótico bajo suspender tienopiridina, consultar con Cardiología para su reanudación.
- Si hay riesgo trombótico y endoscópico bajos suspender tienopiridina hasta la resolución del cuadro.
- Para pacientes bajo terapia dual y criterios de riesgo endoscópico alto suspender AAS y agregar IBPs. Considerar *"second look"* en caso de re-sangrado Consultar con el cardiólogo para reanudar el tratamiento.
- Pacientes con alto riesgo de re-trombosis por suspensión precoz de la terapia antiplaquetaria dual: considerar hemostasia endoscópica manteniendo el tratamiento antiplaquetario.
- Considerar embolización por Hemodinamia en caso de no resolución endoscópica.
- Si la alergia a AAS fuera la causa de monoterapia con clopidogrel, se podría elegir un antiagregante alternativo (cilostazol) con riesgo trombótico bajo y endoscópico bajo hasta que pueda restablecerse la tienopiridina, y mantener el clopidogrel si el riesgo trombótico es alto. IIB.

Seguridad de antiagregantes plaquetarios y terapia gastroprotectora con IBPs

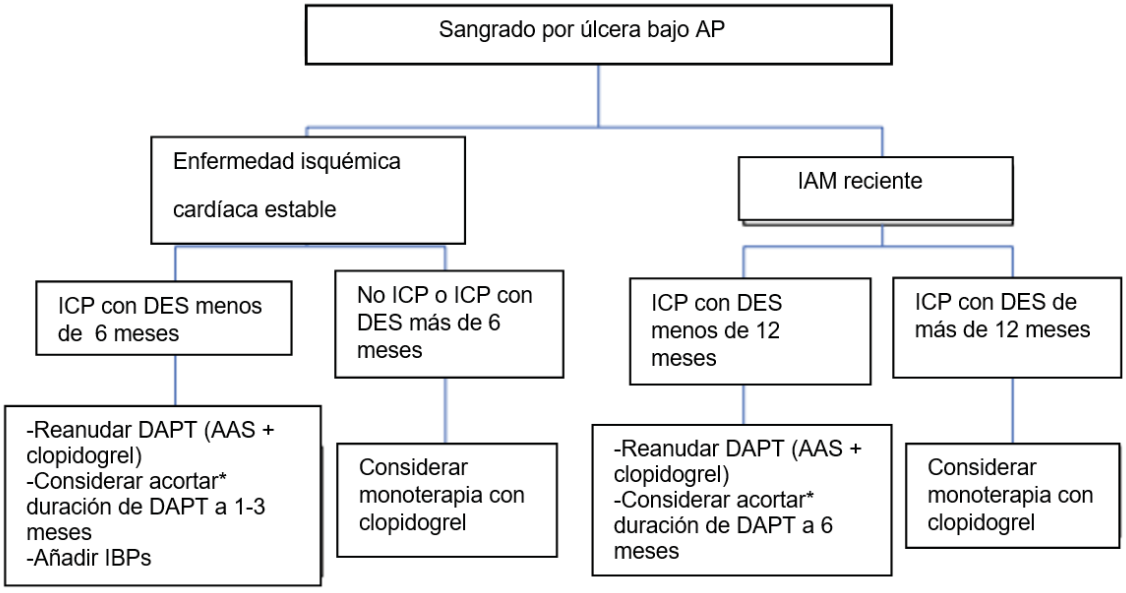
Existen datos contradictorios sobre la importancia de la interacción entre los IBPs y los agentes antiplaquetarios. El citocromo p450 2C19 juega un papel clave en el metabolismo del clopidogrel como los IBPs, y la inhibición competitiva de esta enzima puede disminuir la activación de clopidogrel. La inhibición de la activación de clopidogrel puede ser clínicamente importante, ya que los pacientes con alelos 2C19 menos

activos tienen deterioro de la inhibición plaquetaria con clopidogrel. No está demostrado sin embargo que estos hallazgos del laboratorio tengan impacto en la evolución clínica de los pacientes.

Comparación de terapias antiplaquetarias luego de SGI

Pequeños estudios aleatorizados sugieren un beneficio en la mortalidad al reanudar la aspirina en dosis bajas luego de SGI alto o bajo. Varios estudios han buscado comparar la aspirina con otros antiplaquetarios para el tratamiento primario y para prevención cardíaca y cerebrovascular secundaria en pacientes con hemorragia GI. Sin embargo, la mayoría de estos estudios han sido pequeños. Chan et al aleatorizaron a 320 pacientes a 75 mg de clopidogrel al día sin IBPs o aspirina 80 mg y esomeprazol 20 mg diarios después de un curso de 8 semanas de tratamiento para enfermedad ulcerosa, H. pylori-negativa, inducida por aspirina. Encontraron que los pacientes asignados a clopidogrel tenían una mayor tasa de sangrado; sin embargo, los resultados del estudio son difíciles de interpretar, dado que a los pacientes en el brazo de clopidogrel no se les administró intencionalmente un IBP después de la aleatorización. Un estudio más pequeño de Ng et al. aleatorizado de 129 pacientes con clopidogrel + IBP o aspirina + IBP no encontró diferencias en el sangrado o el éxito del tratamiento. Por lo tanto, actualmente, sólo hay datos subóptimos informando sobre la comparación entre las estrategias antiplaquetarias después del sangrado GI.

Figura 3. SGI en pacientes bajo tratamiento con AP



* Recommend using risk scores including DAPT and PRECISE-DAPT for patient risk assessment.

DAPT: Dual antiplatelet therapy
AMI: Acute Myocardial infarction
PPI: Proton pump inhibitor
PCI: Percutaneous coronary intervention
DES: Drug eluting stent

Modificado de *Optimal Antiplatelet Strategy after Gastrointestinal Bleeding Cardiology 2021;146:668–677*
*Recomienda el uso de los índices DAPT y PRECISE DAPT para la medición del riesgo de los pacientes (ver figura 1)

Cirugía oftalmológica

Los pacientes sometidos a cirugía oftalmológica son en general añosos y polimedicados con alto uso de drogas antitrómboticas.

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 oculoplástica.

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 supracoroidea, 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 que incluya por ejemplo glaucoma o iridotomía.
Inyecciones intravítreas: comunes para el tratamiento de pacientes con retinopatía diabética. Riesgo hemorrágico bajo. Puede continuar antiagregación.
Cirugía vitreo-retinal: se asocia a riesgo de hemorragia subrretinal 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). Los AP no incrementan el riesgo de hemorragia de estos procedimientos, pero deberá considerase cada paciente individualmente.
Predictores independientes de sangrado: en el intraoperatorio: retinopatía diabética proliferativa; en el postoperatorio: diabetes.
Cirugía de glaucoma: una alta presión ocular perioperatoria y el uso perioperatorio de drogas antitrombóticas, son predictores de sangrado. 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 aquéllos 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 suspende 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.

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).

Todas las recomendaciones 2A.

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, toracocentesis, artroscopia y paracentesis).
En general, se trata de procedimientos ambulatorios y con un bajo riesgo de sangrado (1-2%). Sin embargo, el sangrado puede llegar a ser clínicamente relevante y requerir atención médica o la aplicación de vendajes compresivos, *packing* de gasa o sutura. En cualquiera de estos procedimientos, la toma de biopsia puede duplicar el riesgo de sangrado.

Procedimientos de piel (biopsia, resección de nevos o de queratosis actínica, escisión de lesiones cancerosas) y punciones, la aspirina no necesita ser suspendida. Clopidogrel deberá suspenderse (siempre que el

riesgo de (re)trombosis lo permita) 7 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 sobre clopidogrel es poca y prácticamente nula en el caso de prasugrel y ticagrelor. Como regla general, no será necesario suspender aspirina. Los anti P2Y12 deberán suspenderse siempre, excepto que el riesgo de (re)trombosis lo desaconseje. En caso de DAPT, podrá suspenderse uno de los agentes (preferentemente la tienopiridina) siempre que el paciente no sea de alto riesgo de (re)trombosis.
El uso continuado de AAS previo a VEDA/VCC con biopsia resulta seguro. Para el caso de polipectomía colónica o gástrica, aspirina aumenta el riesgo de sangrado: se ha visto más sangrado en casos de disección submucosa gástrica o resección mucosa de lesiones colónicas (en especial, si se trataba de pólipos pediculados y/o >20 mm). Las mucosectomías en el tracto GI alto son especialmente sangrantes. El uso de AAS también se acompañó de más sangrado en el caso de las esfinterotomías endoscópicas. El sangrado asociado a procedimientos endoscópicos GI fue más evidente con el uso de las tienopiridinas (2.4-7.3%); sin embargo, 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 más aspirina.

La tabla 7 resume el riesgo hemorrágico asociado a diferentes procedimientos endoscópicos de gastroenterología. 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, resección mucosa de pólipos colónicos>2 cm o ampulectomía. En estos casos, individualizar la suspensión o no de aspirina sobre la base del riesgo trombótico estimado.
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 colonoscopía implica incrementar innecesariamente el riesgo de trombosis si el resultado del estudio fuese negativo.
Cuando está 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.

Tabla 7. Estratificación del riesgo de sangrado asociado a procedimientos endoscópicos gastroenterológicos

Riesgo bajo	Riesgo alto
Procedimientos diagnósticos ± biopsia	Polipectomía endoscópica
Stenting biliar o pancreático	Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada con esfinterotomía
Ecoendoscopía diagnóstica	Esfinterotomía+dilatación papilar con balón
Enteroscopía 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 endoscopía + punción aspiración con aguja fina
	Stenting esofágico, enteral o colónico

En procedimientos de riesgo de sangrado bajo, clopidogrel y otros antagonistas P2Y12 o la DAPT no necesitan ser suspendidos. En procedimientos de riesgo de sangrado alto y de (re)trombosis bajo (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 riesgo trombótico alto, como stents coronarios, sólo considerar la suspensión del a-P2Y12 si DES >12 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. Cuando el riesgo cardiovascular sea elevado, AAS deberá reiniciarse no más de 7 días post polipectomía. En casos de prevención primaria, el reinicio del AP podrá demorarse 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 broncoscopía 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 aquéllos que recibían DAPT. Se ha publicado la realización de biopsias endobronquiales en pacientes bajo DAPT sin complicaciones de sangrado aplicando técnicas adyuvantes de la hemostasia (irrigación con soluciones heladas, coagulación con argón-plasma).

No suspender AAS previo a biopsia transbronquial (recomendación 2B)
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 8.
La AAS 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. El riesgo de sangrado post exodoncia es de 1.1% con AAS, 3.1% con clopidogrel y 4,2% con ambos (diferencia no significativa).
Diferentes sociedades recomiendan no suspender AAS ni clopidogrel (incluyendo DAPT) previo a un procedimiento de bajo riesgo que incluye exodoncia (2A). 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 DAPT, 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 DAPT, considerar la aplicación preventiva de *packing* (empaquetamiento) y el uso de suturas. 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.
Los antifibrinolíticos podrían ser usados entre las medidas locales de control del sangrado mejorando la hemostasia local.

Tabla 8. 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 furcación)	Cirugía de encías, gingivectomía

Remoción de placa, cálculos y manchas supragingivales	Instrumentación de la superficie radicular	Biopsias
Restauraciones supragingivales	Restauraciones con márgenes subgingivales	
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).

[2] Se sugiere controlar previo al procedimiento que el RIN no sea excesivo.

Anestesia regional

La incidencia de hematoma espinal/epidural luego de anestesia espinal o peridural es baja, aunque de consecuencias graves. Los casos relacionados con el uso preoperatorio de antiplaquetarios son excepcionales. AAS 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 AAS junto con otros AINEs o heparina: en casos donde se utilice tromboprofilaxis preoperatoria con heparina, se sugiere suspender aspirina por 2-3 días. También, aquellos casos con presencia simultánea de insuficiencia renal podrían representar otra situación con riesgo aumentado 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 abciximab en las 24-48 hs previas y el de tirofibán 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 imperativa: transfusión de plaquetas.

No es necesario suspender las bajas dosis de aspirina previo a anestesia regional (recomendación grado 2A)

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 comparado con la población general. El desarrollo de ateroesclerosis 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 en los pacientes con 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 ateroesclerótica como resultados de los niveles disminuidos de factor VIII o IX.

Tabla 9. 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 (DAPT vs SAPT)
Duración del tratamiento	Preferir tratamientos de menor duración evitando la implantación de dispositivos (stents) que requieran DAPT prolongada.

Evaluar siempre la consulta a un centro especializado para el manejo de estos pacientes (Fundación de la Hemofilia).
Considerar siempre el fenotipo hemorrágico del paciente, características e intensidad del AP.
Cuando se analizan las recomendaciones acerca del uso de AP y del manejo de las complicaciones en portadores de coagulopatías (Tabla 10), las mismas están basadas en opinión de expertos y es notable la falta de estudios controlados.

Tabla 10. Conductas recomendadas en desórdenes hemorrágicos bajo antiplaquetarios

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 DAPT por períodos prolongados. Cuando sea inevitable, limitar la DAPT a 30 días.
3. Con niveles de factor VIII o IX >5%, las bajas dosis de aspirina son generalmente bien toleradas.
4. 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 DAPT 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 reemplazo 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.

Evaluar multidisciplinariamente con Hemodinamia, Cardiología y Hematología la posibilidad de colocar stents de última generación para acortar a un mes la duración del tratamiento DAPT.
Usar acceso radial para hemodinamia.
AAS es bien tolerada con niveles de factor VIII > 5%.
Evitar antiagregantes plaquetarios con niveles de factor VIII <1%
En caso de requerir DAPT mantener niveles de factor VIII> 30% considerando el uso de factores en forma profiláctica. En los fenotipos sangrantes mantener profilaxis.

Trombocitopenia y tratamiento con AP
No está claro aún cuál es el recuento plaquetario mínimo para producir un SCA. Niveles de plaquetas tan bajos como 10 x 10^9/L parecen ser suficientes para mantener la integridad vascular. El riesgo hemorrágico en la trombocitopenia depende no sólo del recuento sino también de la causa de la misma, ya que el riesgo

hemorrágico es diferente en cada caso. El uso de AP es controvertido y basado en recomendaciones de expertos.

Riesgo hemorrágico esperado bajo/moderado

- Pacientes cirróticos: riesgo hemorrágico no relacionado solamente al recuento plaquetario (hiperesplenismo, y niveles aumentados de factor de von Willebrand entre otros motivos)
- Pacientes con TPI tienen un fenotipo hemorrágico similar por aumento de plaquetas jóvenes y liberación de microvesículas procoagulantes desde plaquetas apoptóticas
- Trombocitopenia relacionada con la quimioterapia de tumores sólidos e infecciones graves: es transitoria, con un período de recuperación previsible, y el riesgo de hemorragia grave es bajo con recuentos plaquetarios > 10 x 10^9/L.

Riesgo hemorrágico alto

- Trombocitopenia en tumores hematológicos, en particular leucemias agudas.
- Trombocitopenia asociada a síndromes mielodisplásicos (SMD), su curso es habitualmente crónico y el riesgo de hemorragia es mayor que en la trombocitopenia inducida por quimioterapia. Las plaquetas en los síndromes mielodisplásicos a menudo son disfuncionales y las manifestaciones hemorrágicas son frecuentes incluso con recuentos plaquetarios > 100 x 10^9/L.

En conclusión, cabría esperar que el riesgo hemorrágico asociado a la trombocitopenia fuese diferente en función de su origen y factores concurrentes propios del paciente. La conducta sugerida sería adaptable al riesgo hemorrágico y trombótico y al recuento de plaquetas:

- √ Acortamiento de la DAPT,
- √ Evitar la triple terapia (DAPT + anticoagulantes),
- √ Desescalación a clopidogrel,
- √ Evitar el uso de DES,
- √ Priorizar el acceso radial sobre el femoral,
- √ No uso de abciximab,
- √ Considerar la transfusión de plaquetas + AP en forma individualizada al riesgo y causa de la trombocitopenia.

Los recuentos plaquetarios > 100 x 10^9/L permiten el uso de AP sin problemas. Recuentos plaquetarios > 50 x 10^9/L parecen "seguros" para un tratamiento con AP (incluso DAPT) en caso de SCA. Entre 30 x 10^9/L -50 x 10^9/L evaluar riesgo/beneficio, menos de 30 x 10^9/L considerar cada caso en particular en conjunto con Cardiología y Hemodinamia.

Bibliografia

- Cavender MA, Bhatt DL, Stone GW y col. Investigators Consistent Reduction in Periprocedule miocardial infraction with Cangrelor as Assessed by Multiple Definitions Finding From Champion Phoenix. Circulation. 2016; 134:723-733.
- Galli M, Benenati S, Capodanno D y col. Guided versus standard antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. A systematic review and meta-analysis. Lancet. 2021; 397:1470-1483.
- Pereira NL, Farkouh ME, So D y col. Effect of genotype-guided oral P2Y12 inhibitors selection vs conventional clopidogrel therapy on ischemic outcomes after percutaneous coronary intervention: the TAILOR-PCI randomized clinical trial. JAMA. 2020; 324:761-771.
- Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C y col. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomized, open-label, multicentric trial. Lancet. 2017; 390:1747-1757.
- Gruttemeier J, Cottin, Yao H y col. Impact of Platelet Reactivity in ACS Patients on Clinical Outcomes with Triple Antithrombotic Therapy. J. Clin. Med. 2021; 10(8): 1565.
- Berteotti M, Gori AM, Giusti B y col. Clinical impact of high platelet reactivity in patients with atrial

fbrillation and concomitant percutaneous coronary intervention on dual or triple antithrombotic therapy. J Thromb Thromb. 2023; 55(4):667-679.
- Costa F, van Klavere D, James S y col. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy PRECISE-DAPT score: a pool analysis of individual-patient datasets from clinical trials. Lancet. 2017; 389:1025-1034.
- Smits PC, Frigoli E, Vranckx P y col. Abbreviated Antiplatelet therapy after coronary stenting in patients with myocardial infraction at high bleeding risk. J Am Coll Cardiol. 2022; 80(13): 1220-1237.
- Urban P, Mehran R, Colleran R y col. Defining High Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. A Consensus Document From the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. Eur Heart J. 2019 ;40(31):2632-2653.
- Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J y col. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE Trial. J Am Coll Cardiol. 2015; 65: 1619-1629.
- El-Hayek G, Bangalore S, Casso Dominguez A y col. Meta-Analysis of randomized Clinical Trials Comparing Biodegradable Polymer Drug-Eluting Stent to second generation durable Polymer Drug-Eluting Stents. JACC Cardiovasc Interv. 2017; 10:462-473.
- Valgimigli M, Frigoli E et al. PC and MASTER DAPT Investigators: Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. N Engl J Med. 2021; 385: 1643-1655.
- Costa F, Montalto C, Branca M y col. Dual antiplatelet therapy duration after percutaneous coronary intervention in high bleeding risk: a meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J. 2023;44(11):954-968.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH y col. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guidelines. Chest. 2022; 162(5):e207-243.
- Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S y col. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3826-3924.
- Capodanno D, Mehran R, Krucoff M. Defining Strategies of Modulation of Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Artery Disease: A Consensus Document from the Academic Research Consortium. Circulation. 2023; 147: 1933-1944.

Miocardiopatías y trombos intracavitarios: tratamiento anticoagulante

Coordinador:
Fondevila, Carlos
c_fondevila@hotmail.com

Autores:
Noya, Laila
Romero, María Lucila

Declaración de conflictos de interés:
María Lucila Romero declara haber recibido honorarios por parte de Amgen, Pfizer, Bayer y Novonordisk por concepto de conferencias en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

ÍNDICE

Introducción .....
Miocardiopatía hipertrófica.....
Miocardiopatía dilatada .....
Miocardio no compacto .....
Sindrome de takotsubo o de balonización apical o miocardiopatía de estrés .....
Miocardiopatía durante el embarazo.....
Miocardiopatía restrictiva .....
Trombo intraventricular .....
Bibliografía .....

ABREVIATURAS:

ACO	anticoagulación oral
AOD	anticoagulante de acción directa
CHA2DS2VASc	índice de riesgo embólico en FA *(congestive cardiac failure, hypertension, age >75, diabetes, stroke, peripheral vascular disease , age >65, sex category female)*
CV	cardiovascular
DAP	doble antiplaquetario
ECC	ecocardiograma
FA	fibrilación auricular
FEy	fracción de eyección del VI
HBPM	heparinas de bajo peso molecular
HFrEF	*heart failure with reduced ejection fraction*
IAM	infarto agudo de miocardio
MCAVD	miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho
MCD	miocardiopatía dilatada
MCH	miocardiopatía hipertrófica
MCNC	miocardio no compacto
MCPP	miocardiopatía periparto
MCR	miocardiopatía restrictiva
MCT	miocardiopatía de takotsubo
RCT	*randomized controlled trial*
RMc	resonancia magnética cardíaca
SHE	síndrome hipereosinofílico
STEMI	*ST elevation miocardial infarction*
TCc	tomografía computada cardíaca
TEV	tromboembolismo venoso
TIVI	trombo intraventricular izquierdo
VI/VD	ventrículo izquierdo/derecho

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 precarga tales como valvulopatía, hipertensión o cardiopatía congénita.

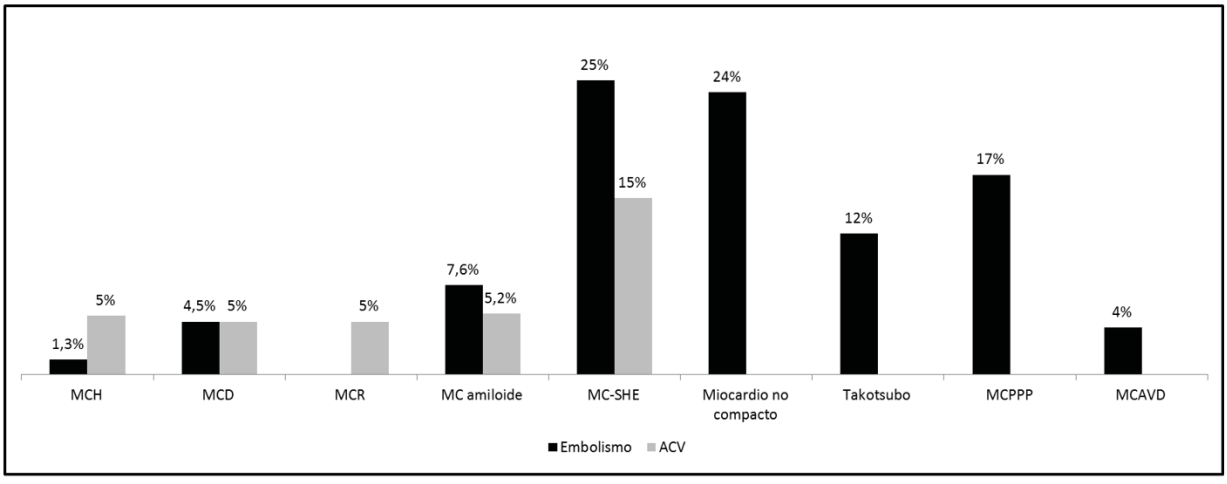
Representan una carga importante para el sistema de salud como causales de muerte prematura o incapacidad derivada de falla de bomba, arritmia y embolismo. En portadores de miocardiopatía, la prevalencia de FA oscila entre 14 y 48% mientras que la de ACV va del 2 al 4.5%

Las miocardiopatías se clasifican en primarias (el músculo cardiaco es el único comprometido) y secundarias, donde la miocardiopatía es resultado de un desorden sistémico (ej., amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis, colagenopatías).

Entre las miocardiopatías intrínsecas se distinguen: hipertrófica, dilatada, restrictiva, espongiforme (miocardio no compacto), arritmogénica (miocardiopatía del ventrículo derecho) y el síndrome de takotsubo. Las miocarditis de causa inflamatoria o viral suelen comportarse como MCD. Muchas se asocian con mayor riesgo tromboembólico en algún momento de su evolución. El riesgo de ACV así como la relación con FA parece diferir según el subtipo (Figura 1). La patogenia del tromboembolismo en algunos subtipos no es bien conocida y no siempre se explica por la tríada de ectasia/bajo flujo, daño endotelial e hipercoagulabilidad sistémica. Excepto para pacientes con MCH, el riesgo de tromboembolismo y las indicaciones de anticoagulación están poco definidos y carecemos de estudios de calidad. En aquellos pacientes con miocardiopatía sin FA se plantean dudas respecto de la necesidad de anticoagulación.

El trombo intracavitario es una complicación de las miocardiopatías aunque también se observa en otras situaciones con infiltración/daño endotelial (síndrome hipereosinofílico, IAM) o hipomotilidad focalizada (IAM de cara anterior). La dilatación/disfunción de las cavidades, la ectasia consecuente a una baja FEy o la presencia de aneurisma apical son factores que favorecen la instalación de un trombo, usualmente en el VI (TIVI).

Figura 1. Incidencia de embolismo y prevalencia de ACV para diferentes subtipos de miocardiopatía (valores máximos publicados)



2. Miocardiopatía hipertrófica:

Se define por la presencia de engrosamiento de la pared ventricular, determinado por estudios de imágenes, y con compromiso de la función cardíaca. El engrosamiento parietal es causa de isquemia subendocárdica, anomalías en la motilidad parietal, dilatación y formación de aneurismas.

Diagnóstico:

- Adultos: engrosamiento de la pared mayor o igual a 15 mm en uno o más segmento del miocardio ventricular izquierdo medido por cualquier método de imágenes (ECC, RMc o TCc). En los desórdenes genéticos el grosor puede ser menor, por lo que se requieren otros estudios complementarios. En el 25% de los casos se asocia aneurisma apical.
- Niños: engrosamiento de la pared del VI en más de dos desvíos estándar del predicho para la edad.

El segmento hipertrofiado puede ser simétrico, asimétrico, apical o focal. La hipertrofia apical suele complicarse con la formación de aneurisma.
Clínica: 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 cardiaca. Las áreas hipo/aquinéticas y los aneurismas predisponen a la formación de trombos. El riesgo de embolismo se duplica en presencia de aneurisma apical, tenga trombo o no. La FA es una complicación frecuente y estos pacientes tienen un riesgo muy elevado de trombo atrial. Se han identificado predictores del riesgo de embolismo (edad, agrandamiento de la aurícula izquierda, presencia de IC): *el predictor más importante es la presencia de FA*, incluso luego de un episodio único y breve. Sin embargo aún pacientes en ritmo sinusal tienen riesgo de embolismo y de trombo en el VI (frecuentemente intra-aneurisma apical). En ocasiones se producen trombos simultáneos en AI y VI.

Tratamiento anticoagulante: no se recomienda aplicar el índice CHA2DS2-VASc de riesgo embólico ya que, en los pacientes con MCH y FA, la incidencia de ACV es alta independientemente del mismo. La anticoagulación reduce la incidencia de embolismo de 22% a 9.5%. En caso de FA se recomienda anticoagulación a largo plazo aun cuando se restablezca el ritmo sinusal. En pacientes con FA, el análisis del subgrupo MCH no encontró diferencias en embolismo y sangrado entre AOD y dicumarínicos. Una revisión sistemática en >8000 pacientes encontró menos embolismo (4.7% vs. 8.7%) y sangrado (3.8% vs. 6.8%) con AOD. Carecemos de estudios RCT. Sin embargo una guía reciente recomienda AOD antes que dicumarínicos aunque esta preferencia no encuentra sustento en la fraseología que emplean los autores.
Una situación frecuente es la presencia de aneurisma apical y trombo en hasta 25% de los pacientes: en estos casos también está indicada la anticoagulación a largo plazo. Podría considerarse la anticoagulación preventiva en casos de aneurisma apical sin trombo. Estos casos de aneurisma con/sin trombo han sido tratados mayoritariamente con dicumarínicos siendo anecdótico el uso de AOD.
En pacientes que rechazan la anticoagulación oral, la combinación de aspirina 100 mg + clopidogrel 75 mg ofrece cierta protección.

3. Miocardiopatía dilatada
Es una forma de falla o insuficiencia cardíaca con FEy disminuida. La patogenia de la IC puede ser isquémica (ej., IAM) o no isquémica (ej., MCD). La MCD es un síndrome caracterizado por dilatación y alteración de la contractilidad del ventrículo izquierdo o de ambos ventrículos en ausencia de hipertensión, valvulopatía o cardiopatía congénita. La literatura ha utilizado de manera indistinta los términos MCD e IC con baja FEy.
La prevalencia de MCD se estima en 0.4 al 1,5% de la población, mayor en países menos desarrollados. Infrecuente en pediatría. Comúnmente afecta individuos en la 3°/4° década de vida y la prevalencia aumenta marcadamente en >65 años. En el seguimiento, 2/3 de los casos fallecen por falla de bomba y el tercio restante por muerte súbita.
Las causas no isquémicas de MCD son múltiples: inflamación, infección, cardiotoxinas. Las miocarditis son una forma de MCD de naturaleza inflamatoria y en respuesta a infecciones (parvovirus B19, HH6, coxsackie B, HIV, Chagas), autoinmunidad (Kawasaki, LES), tóxicos (alcohol, cocaína, metanfetaminas, antracíclicos). En ocasiones no se identifica causa alguna de miocardiopatía: formas idiopáticas. Independientemente de la causa, la principal característica clínica es el desarrollo de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca: la MCD (junto con la HTA y la enfermedad valvular) son las 3 causas no isquémicas más frecuentes de HFrEF (falla cardíaca con FEy reducida). El riesgo de embolismo en ausencia de anticoagulación parte desde el 4% anual, con una prevalencia de 18-37% según las series. La FA es frecuente con una prevalencia del 10 al 30% de los casos.
Hay formas específicas de MCD que incluyen MCNC, MCT, MCPPP, la miocardiopatía asociada a quimioterapia, la del Chagas y las formas avanzadas de las miocardiopatías por amiloide o por SHE. Las miocarditis con frecuencia se asocian a *remodeling* ventricular y que pueden presentarse como una miocardiopatía inexplicable, usualmente dilatada, con falla cardíaca reciente y aumento de troponina o de otros marcadores de injuria miocárdica.

Tratamiento anticoagulante con antagonistas de vitamina K: el beneficio de la anticoagulación rutinaria de pacientes con MCD, insuficiencia cardíaca clínica y ritmo sinusal es discutido. Varios RCT resultaron no concluyentes. En los estudios HELAS '2006 y WASH '2004 warfarina no mostró beneficios respecto a aspirina o placebo en cuanto a embolismo, IAM o muerte (27-55% de los participantes en estos estudios tenía MCD no isquémica). Los estudios WATCH '2009 y WARCEF '2012 aleatorizaron pacientes con ritmo sinusal y baja FEy a warfarina, aspirina o clopidogrel. Warfarina mostró un beneficio sobre aspirina en la reducción de eventos cerebrales isquémicos a expensas de más sangrado mayor. Una revisión Cochrane publicada en 2021 concluye que la evidencia actual no justifica el uso de dicumarínicos ni aspirina en pacientes con falla cardíaca (miocardiopatía) y ritmo sinusal. El uso de warfarina se asoció a una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares y a un aumento x2 del sangrado mayor. La guía ACCP '2012 hace una recomendación en contra del uso de warfarina o antiplaquetarios en pacientes con disfunción sistólica sin enfermedad coronaria y sin trombo. Algunas publicaciones sugieren que aspirina podría aumentar la incidencia de falla cardíaca así como la necesidad de hospitalización y recomiendan limitar su indicación para la prevención secundaria de eventos arteriales.
En relación a las miocarditis, la información respecto al riesgo tromboembólico es escasa: la ACO podría considerarse en casos que se presentan con MCD/falla cardíaca, una historia previa de trombosis, trombo intracavitario o FA.

Lugar de los AOD: los trabajos con AOD se diseñaron inicialmente para evaluar la profilaxis del ACV en pacientes con FA. Incluyeron un porcentaje de pacientes que presentaban IC (presumiblemente casos de MCD): no hubo diferencias significativas en eficacia y seguridad versus los pacientes que no tenían IC.
Al momento de indicar un AOD, considerar la presencia de comorbilidades como la insuficiencia renal y hepática, frecuentes en pacientes con IC ya que estos pacientes fueron excluidos de los estudios pivotales. La FDA contraindica rivaroxabán y edoxabán si hay deterioro moderado/severo de la función hepática y apixabán si hay deterioro severo. La guía AHA/ASA '2021 de manejo del ACV/AIT no menciona a los AOD en el tratamiento del paciente con miocardiopatía isquémica/no isquémica/restrictiva o disfunción del VI que presente un trombo cavitario.
Las recomendaciones actuales para ACO en pacientes con insuficiencia cardíaca se resumen en la Tabla 1. No hay consenso respecto del mejor agente oral debido a la falta de estudios comparativos. La experiencia mayoritaria es con dicumarínicos.

Tabla 1. Indicaciones de anticoagulación en pacientes con insuficiencia cardíaca

• FA con índice CHA2DS2VASc >1	
• Ritmo sinusal +	Historia de TEV o embolismo
	Presencia de trombo intracavitario
	Considerar ACO profiláctica si FEY muy disminuida o alteración severa de la motilidad de la pared anterior del VI

4. Miocardio no compacto
El ventrículo izquierdo no compacto es una forma de miocardiopatía congénita, de baja prevalencia (0.05-0.27%) y más frecuente en la raza negra. Se caracteriza por la presencia de una extensa capa trabeculada, asociada a profundos recesos que comunican con la cavidad del ventrículo izquierdo, formando un miocardio esponjoso con prominentes sinusoides. Afecta a niños y adultos, identificándose formas familiares (20-50% de los casos) y formas esporádicas.
El diagnóstico por ecocardiograma revela una relación >2 entre la gruesa capa no compacta y el miocardio compacto, con visualización de flujo sanguíneo por doppler color en los prominentes recesos intertrabeculares. La RMc proporciona detalles de la morfología cardiaca, aportando un 93.7% de sensibilidad y especificidad. Además el refuerzo tardío con gadolinio permite identificar áreas de fibrosis miocárdica lo que se considera un factor pronóstico.
La presentación clínica incluye desde formas asintomáticas a IC terminal, pasando por arritmias, muerte

súbita o tromboembolismo sistémico. El 63% de los pacientes presenta FEy deprimida; la disfunción puede ser sistólica o diastólica. Las arritmias, incluida la FA, se ven en el 25% de los adultos. En 82% de los casos se asocia a desórdenes neuromusculares.
La frecuencia de embolismo va de 0 a 38% de los casos. Son infrecuentes en presencia de ritmos sinusal y cuando la FEy del VI está conservada. Podrían relacionarse a la formación de trombina en la zona trabeculada del ventrículo, asociada a la reducción de la función sistólica.
El tratamiento se basa en el control de la insuficiencia cardiaca y de las complicaciones tromboembólicas que representan los eventos de mayor gravedad.

Tratamiento anticoagulante: su uso es controvertido en pacientes con ritmo sinusal y función sistólica conservada. Se ha sugerido que el índice CHADS2 permitiría una mejor estratificación del riesgo embólico. La ACO a largo plazo con dicumarínicos está indicada en pacientes con FA, historia de embolismo o presencia de trombo intracardiaco. La ACO profiláctica es razonable en casos con ritmo sinusal y disfunción del VI (FEy <40%) y podría considerarse para pacientes que presenten un CHADS2 ≥2 aun si no tuvieran disfunción del VI. Excepto en casos con trombo mural, y en pediatría, donde los dicumarínicos continúan siendo la primera elección, los AOD son una opción de uso creciente en presencia de FA y podrían considerarse en prevención primaria. Aspirina es inadecuada ya que no previene el embolismo. En embarazadas con MCNC, y debido al estado hipercoagulable, se ha utilizado HBPM gestacional y puerperal como profilaxis primaria.

5. Sindrome de takotsubo, síndrome de balonización apical o miocardiopatía de estrés
La MCT es una rara condición reversible, caracterizada por una disfunción aguda del ventrículo izquierdo en ausencia de alteración en la circulación coronaria, usualmente provocada por un estrés físico o emocional. En un tercio de los casos no se identifica un desencadenante. Predomina en el sexo femenino, generalmente en la etapa post menopáusica.
Clínicamente se manifiesta como un síndrome coronario (SCA): dolor precordial, disnea, signos de insuficiencia cardiaca 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.
Las complicaciones incluyen 12% de tromboembolismo, 3-8% de trombosis mural y 1-5% de ACV. La presencia de balonización (acinesia) del ápex y de troponina I elevada resultan predictores de trombo mural. El riesgo de ACV trepa al 17% en presencia de balonización apical. Hay reportes de embolismo periférico en territorios retiniano, braquial, renal o esplénico.
No existen guías para el tratamiento del síndrome de takotsubo. Inicialmente se manejará como un SCA. El tratamiento anticoagulante no se recomienda de rutina ya que no anula el riesgo embólico. En presencia de FA, historia de embolismo o en presencia de trombo cavitario está indicada la ACO con heparina o dicumarínicos hasta la recuperación de la función ventricular y por al menos 3 meses. Si bien la resolución total del trombo suele ser la regla, en el caso de que un nuevo ECC muestre trombo o dilatación ventricular se sugiere continuar la ACO. En pacientes con embolismo, el BCSH recomienda anticoagulación a largo plazo. Lo mismo en caso de FA. Un Consenso de Expertos en 2018 menciona a los AOD como una opción eficaz y segura lo cual es llamativo ya que la experiencia publicada es poca. El mismo Consenso sugiere, en base a opinión de expertos, la anticoagulación preventiva con heparina SC o EV en casos que presenten disfunción severa del VI y balonización apical hasta la normalización del ECC/mejoría de la FEy.

6. Miocardiopatía asociada al embarazo
Las miocardiopatías constituyen una causa rara de insuficiencia cardíaca durante el embarazo. Las formas descriptas incluyen: miocardiopatía periparto, dilatada e hipertrófica.

Miocardiopatía dilatada: se caracterizada por el compromiso del ventrículo izquierdo con disfunción sistólica, al igual que en no embarazadas. Etiología desconocida, se manifiesta durante el primer y segundo trimestre.

Miocardiopatía periparto: la incidencia va desde 1:300 hasta 1:4000 nacidos vivos, dependiendo del desarrollo socioeconómico. Se la define como una MCP idiopática caracterizada por la aparición de insuficiencia cardíaca durante los últimos meses del embarazo o en los primeros 5 meses post parto o aborto, en ausencia de otras causas de IC y acompañada por una FEy del VI <45%. Puede acompañarse o no de dilatación del ventrículo izquierdo. Plantea diagnóstico diferencial con otras cardiopatías agravadas por el embarazo así como con CT de presentación periparto. La prevalencia de trombo en VI en MCPPP es cercana al 20% (más que en MCD). El riesgo de embolismo en el primer mes posparto es del 7%. El pronóstico es más favorable y la mortalidad más baja que en otras miocardiopatías excepto en aquellos casos donde la cardiomegalia persiste y/o la función ventricular no se ha recuperado luego de 4-6 meses. La recurrencia en un embarazo ulterior es frecuente, incluso en mujeres que recuperaron la función del VI.

Tratamiento anticoagulante: está indicado en presencia de FA o trombo intracardíaco. También, teniendo en cuenta la hipercoagulabildad gestacional y puerperal, es razonable considerar ACO preventiva en casos con FEy <35% o tratados con bromocriptina. En mujeres recibiendo bromocriptina, el estudio BOARD utilizó dosis profilácticas o terapéuticas de HBPM hasta la 8° semana posparto. El uso de las heparinas es seguro mientras que los dicumarínicos y los AOD presentan restricciones para el uso gestacional y los AOD para la lactancia.

7. Miocardiopatía restrictiva

Se caracteriza por un aumento de la rigidez de la pared ventricular de lo que resulta una dificultad para el llenado. En estos casos la función sistólica así como los diámetros de las cámaras cardíacas suelen estar conservados. En cambio presentan falla diastólica. La MCR es poco frecuente y la epidemiología no está bien caracterizada: En casi la mitad de los casos se asocia con FA. Aquéllas causadas por amiloide o miocarditis eosinofílica se asocian frecuentemente con embolismo.

MCR y amiloidosis: el depósito de amiloide causa rigidez biventricular y restricción al llenado del VI a menudo sin dilatación. 20-35% de los casos presenta trombo, más si hay FA o amiloide AL (primaria). En el final, la miocardiopatía amiloide suele progresar a MCD. La anticoagulación (dicumarínicos o AOD) está indicada en presencia de FA o historia de tromboembolismo y probablemente indicada en presencia de trombo atrial/ventricular o ectasia auricular (smoke). La presencia de angiopatía amiloide incrementa el riesgo de sangrado asociado a la anticoagulación.

MCR y síndrome hipereosinofílico: la miocarditis eosinofílica o síndrome de Loeffler se caracteriza por una MCR en presencia de eosinofilia >1500. Se trata de un cuadro grave siendo una de las principales causas de morbimortalidad del paciente con SHE. La infiltración eosinófila del miocardio evoluciona a través en etapas: 1.infiltración miocárdica y necrosis; 2.formación de trombo sobre el endocardio dañado; 3.reemplazo del trombo por fibrosis irreversible con aparición de MCR. La endocarditis de Loeffler es probablemente la etapa final de la miocarditis eosinofílica y caracterizada por eosinofilia, miocardiofibrosis, tromboembolismo sistémico y falla cardíaca. En el final se comporta como una MCD. La incidencia de trombosis es elevada, cercana al 25%, y en ocasiones es la causa de muerte. El riesgo de ACV oscila entre 10 y 15%. A pesar de que el tromboembolismo es una complicación prominente, no hay evidencia de que la anticoagulación preventiva rutinaria sea beneficiosa. Los fallos del tratamiento ACO son frecuentes y no se modifica la progresión de la miocarditis. Los dicumarínicos son razonables cuando haya historia de embolismo o en presencia de trombo mural. La duración de la ACO estará determinada por la presencia sostenida de trombos así como por la actividad de la enfermedad endomiocárdica. La experiencia con AOD es escasísima.

En otros casos de MCR la anticoagulación estará indicada en presencia de FA, trombo cavitario o embolismo.

8. Trombo intracavitario

La prevalencia de trombo cavitario es baja, aproximadamente 7 x 10000.

La formación de un trombo en las cámaras cardíacas responde perfectamente a la tríada de ectasia, daño

endotelial e hipercoagulabilidad. La contribución relativa de cada una, así como de la inflamación y fibrosis resultante, varía según la causa. Estas diferencias podrían impactar en la respuesta al tratamiento anticoagulante. Los trombos cavitarios pueden ser atriales o ventriculares, siendo el VI el más comúnmente afectado (TIVI). A diferencia del trombo atrial (cuya formación depende fundamentalmente de la ectasia), la patogenia del trombo ventricular incluye también el daño endotelial. Los trombos atriales se asocian fundamentalmente a FA mientras que los ventriculares, en el 80% se asocian a STEMI y en el 20% restante a miocardiopatías (dilatada, takotsubo y otras infrecuentes).

El ecocardiograma es el método diagnóstico más empleado. En caso de un resultado indefinido deberá recurrirse al ECC con contraste o a la RMc.

Los trombos pueden ser protruyentes (un extremo libre flota más o menos libremente dentro de la cavidad) o murales (aplanados y con bordes contiguos al endocardio adyacente). Los trombos murales en ocasiones pasan inadvertidos en el ECC, siendo necesario un ECC con contraste o una RMc. Si bien históricamente considerados de menor riesgo embolígeno, los trombos murales o laminares son responsables de casi la mitad de los eventos embólicos en pacientes con TIVI. También resultan más difíciles de resolver con anticoagulación que los trombos protruyentes, ya que muchos están organizados.

En la era pre-reperfusión hasta 40% de los STEMI hacía trombo intracavitario (en especial si el IAM comprometía la cara anterior o en presencia de acinesia del ápex). En IAM-no STEMI el riesgo era mucho más bajo. La incidencia de embolismo alcanzaba al 22%. El trombo se forma muy tempranamente: la incidencia es del 63% en aquéllos que consultan con >12 hs de dolor (versus 15% en quienes consultan antes). En el pasado las guías enfatizaban el manejo de esta complicación indicando quién/con qué/por cuánto tiempo debía recibir profilaxis o tratamiento con heparina corriente o HBPM (intrahospital) y dicumarínicos (ambulatorio). En la era de reperfusión temprana y DAP pocos estudios analizaron el beneficio de hacer profilaxis del trombo mural. Los trombolíticos y luego la angioplastia limitaron el daño endocardial, la hipocinesia y dilatación y la formación de aneurisma parietal de lo que resultó una caída en la incidencia de trombo al 10-15% y de embolismo al 5%. El empleo rutinario de doble antiagregación, así como el eventual de anti GPIIbIIIa, también colaboraron en la menor incidencia de trombos. En el presente, la mayoría de los TIVI se produce dentro de los 30 días de un IAM de cara anterior siendo un incidentaloma descubierto durante un eco de rutina. El % de detección es mayor cuando el eco se realiza 5-12 días post IAM mientras que es muy bajo durante una ventriculografía realizada tempranamente (ej., durante la angioplastia percutánea).

En el caso de las MCD la incidencia de trombo mural oscila entre 2% y 36% y no ha decrecido en la era actual. Una baja FEy y la presencia de tejido cicatrizal explican la formación del trombo. En casos específicos, inflamación, hipercoagulabilidad local y compromiso del endocardio son también responsables de la trombogénesis. Si bien algunas formas de miocardiopatía presentan trombos atriales, el trombo usualmente se produce en el VI y en enfermedad avanzada, una vez producida la remodelación de la pared ventricular. El riesgo de embolismo es mayor que en las miocardiopatías de causa isquémica. En MCD sin FA ni factores de riesgo no está indicada la ACO como prevención del trombo ventricular. En cambio, en algunas formas específicas de MCD podría ser razonable la anticoagulación preventiva en presencia de condiciones asociadas con la formación de TIVI (Tabla 2): en estos casos, considerar la anticoagulación como indefinida salvo mejoría de la FEy o complicaciones de sangrado. En cuanto a los antiplaquetarios (monoterapia, DAP con clopidogrel, DAP con ticagrelor), el beneficio en la prevención del trombo ventricular es incierto.

Tabla 2. Factores que favorecen la formación de trombo ventricular en varias formas específicas de miocardiopatía con ritmo sinusal

Takotsubo	Dsfunción VI, FEy <30%, balonización del ápex
Miocardio no compacto	Disfunción del VI, historia de AIT
Miocardiopatía periparto	FEy <35%, uso de bromocriptina
Asociada a quimioterapia	FEy <30%, patrón restrictivo de llenado
SHE	Embolismo previo
Amiloidosis	Amiloide AL, patrón restrictivo de llenado
Chagas	Aneurisma apical
Miocardiopatía hipertrófica	Aneurisma apical

Tratamiento del trombo cavitario:

En el caso de trombo atrial en pacientes fibrilados deberán seguirse las mismas recomendaciones que para el manejo de la FA. En esta situación la mayoría de las guías ubica a los AOD por sobre los dicumarínicos. Los estudios X-TRA y EMANATE compararon rivaroxabán o apixabán con dicumarínicos en pacientes con FA y trombo atrial/en orejuela sin encontrar diferencias en el porcentaje de resolución de trombos. Se han descripto casos de trombos resistentes al AOD.

En el caso de TIVI asociado a STEMI, la resolución del trombo con ACO fue >60% (versus 10% en aquéllos que recibieron aspirina o nada) mientras que el riesgo de embolismo cayó 7 veces. La guía AHA/ASA '2021 recomienda dicumarínicos RIN 2-3 por al menos 3 meses. Otras guías sugieren 3 a 6 meses: no hay RCT que comparen diferentes duraciones de ACO. En caso de ACV/AIT la recomendación es la misma. Las HBPM también mostraron beneficio aunque su uso en la etapa extrahospitalaria es poco amigable. La duración de la anticoagulación podría acortarse a >3 <6 meses si el eco de control muestra desaparición del trombo y recuperación de la motilidad parietal. En STEMI agudo con acinesia/disquinesia anteroapical, presencia de aneurisma o FEy <40%, la anticoagulación preventiva por 1-3 meses parece pruente aunque deberá balancearse el riesgo de la formación del trombo versus el de sangrado por la aociación de un anticoagulante al DAP. En ocasiones el trombo se produce alejado del STEMI (>3 meses): estos pacientes (probablemente ejemplos de miocardiopatía isquémica) deberán recibir ACO 3-6 meses y hasta indefinida si el riesgo de (re)trombosis es alto y el de sangrado es bajo. En el caso de un trombo recientemente descubierto, la forma protruyente o laminar no modifica la decisión de anticoagulación.

Los pacientes con TIVI asociado a MCD han sido menos estudiados. La conducta habitual ha sido ACO por al menos 3-6 meses. La resolución del trombo, la mejoría de la FEy o la ocurrencia de sangrado mayor son indicadores para suspender la anticoagulación. En cambio, y dado que las condiciones favorecedoras para la (re)formación de un trombo persisten, podría considerarse ACO indefinida en casos recurrentes o cuando la FEy del VI permanezca por debajo del 35% o en presencia de disquinesia del ápex o de un estado inflamatorio o hipercoagulable.

En cuanto a los AOD, una revisión de guías al '2023 les asigna un lugar incierto en pacientes con trombo reciente <3 meses. La guía EHRA '2021 considera a los dicumarínicos como el estándar de tratamiento en pacientes con trombo y STEMI. Por su parte, en pacientes con STEMI, ACV/AIT y trombo o FEy <40%, la guía AHA/ASA '2021 considera los AOD como alternativa a dicumarínicos en caso de efectos adversos no hemorrágicos. Se han publicado diferentes metaanálisis con cantidad creciente de pacientes. El más grande (Levine G 2022) incluyó 3057 pacientes y concluyó que AOD y dicumarínicos tuvieron la misma eficacia y seguridad, sin diferencias en ACV, embolismo sistémico, sangrado mayor, resolución del trombo o mortalidad. Esta información debe tomarse con cautela: los datos provienen mayoritariamente de estudios no aleatorizados, las patologías de base son diferentes (mayoría de STEMI) y los resultados se presentan en forma conjunta, sin individualizarlos ni para los diferentes AOD ni para las diferentes dosis del mismo AOD ni para la combinación o no con antiplaquetarios. Rivaroxabán y apixabán fueron los AOD más utilizados. La dosis ideal no está clara, sobre todo con el uso simultáneo de DAP. En pacientes sometidos a angioplastia se ha sugerido combinar AOD con DAP por 1-4 semanas y luego continuar sólo con AOD+clopidogrel.

En ocasiones el trombo persistirá luego de 6 meses de anticoagulación: la conducta en esta situación no es clara. En algunas publicaciones, prolongar la anticoagulación hasta 18 meses fue seguida por la desaparición del trombo. Deberá revisarse la adherencia y considerar rotar el tratamiento, en especial con trombos protruyentes o móviles. En pacientes adherentes, rotar a dicumarínicos. En pacientes con <70% RIN en rango, rotar a AOD o considerar un curso de HBPM. En ocasiones el trombo persistente estará adherido a la pared: un trombo mural, particularmente si organizado o calcificado, inmóvil, sin partes protruyentes, tiene un bajo riesgo de embolismo pareciendo razonable suspender la anticoagulación. El riesgo de embolismo es bajo en TIVI post IAM alejado; en cambio el riesgo es alto en los primeros meses post IAM y en miocardiopatías no isquémicas. Una RMNc podría ayudar a diferenciar entre un trombo viejo y organizado y uno fresco con capacidad de embolizar.

En otros casos el trombo desapareció pero persisten anomalías en la motilidad parietal. En presencia de eco espontáneo, de un aneurisma o de un trombo asentado sobre una zona inmóvil la duración óptima de la anticoagulación es incierta y la decisión de suspender o continuar debería discutirse con el paciente. Algunos de estos pacientes se beneficiarán claramente de continuar la anticoagulación de manera similar a una MCD.

Hasta 20% de TIVI recurre una vez suspendida la anticoagulación: en estos casos está indicada la anticoagulación indefinida. La Tabla 3 resume las recomendaciones para prolongar o suspender la ACO.
En raros casos, en pacientes con trombos en VI de gran tamaño/masivos e inestables a pesar de anticoagulación, compromiso del llenado diastólico u obstrucción del flujo mitral o aórtico, se ha utilizado fibrinólisis o la resección quirúrgica.

Tabla 3. TIVI: factores que influyen en la duración de la ACO

Favorecen ACO prolongada	Favorecen ACO finita
Trombo persistente (en especial móvil o protruyente)[1]	Resolución del trombo
Acinesia apical persistente	Mejoría de la FEy sin áreas de acinesia
Estado inflamatorio/protrombótico	Trombo mural (laminado), organizado o calcificado
Trombo recurrente	Alto riesgo de sangrado
Historia de embolismo	Necesidad de DAP
Bajo riesgo de sangrado	

[1] En trombo que persistió a pesar de anticoagulación, en especial en paciente adherente, se sugiere rotar a un anticoagulante oral alternativo o intentar un curso breve de HBPM

Bibliografía

- Zhu X, Wang Z, Ferrari M et al. Anticoagulation in cardiomyopathy: unravelling the hidden threat and challenging the threat individually. ESC Heart Failure 2021;8:4737-4750.
- Steffel J, Collins R, Antz M. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Europace. 2021; 23: 1612-1676.
- Kleindorfer D, Towfighi A, Chaturvedi S et al. AHA/ASA guideline 2021. Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic. attack. A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2021; 52: e364-e467.
- Shantsila E, Kozieł M, Lip GY. Anticoagulation versus placebo for heart failure in sinus rhythm. Cochrane Database Syst Rev. 2021; 5 :CD003336. doi:10.1002/14651858.CD003336.pub4
- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuunemann HJ. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141 (suppl) :7S-47S.
- 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.
- Ommen, S.R. Mital, S. Burke, M.A. et al. AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2020; 142: e533–e557.
- Lozier M, Alexandra M. Sanchez A, Lee J, Donath E, Font V, Escolar E. Thromboembolic outcomes of different anticoagulation strategies for patients with atrial fibrillation in the setting of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review J Atr Fibrillation. 2019; 12: 2207.doi:10.4022/jafib.2207.
- Elliott P. The new European Society of Cardiology guidelines on hypertrophic cardiomyopathy. Heart. 2015;101:506-8.
- Bozkurt B, Colvin M, Cook J et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies. A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2016; 134: e579-e646..
- Mankad R, Bonnichsen C, Mankad S. Hypereosinophilic syndrome: cardiac diagnosis and management. Heart. 2015; 102: 100-106.
- Chimenti C, Lavalle C, Magnocavallo M et al. A proposed strategy for anticoagulation therapy in noncompaction cardiomyopathy. ESC Heart Failure. 2022; 9: 241-250.
- Matta AG, Carré D. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and principles of management of takotsu-

bo cardiomyopathy: a review. Med Sci Monit. 2023; 29: e939020-1–e939020-7.
- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management. Eur Heart J. 2018; 39 :2047-2062.
- Davis MB, Arany Z, McNamara DM, Goland S, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2020; 75: 207-221.
- Bauersachs J, König T, van der Meer P et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2019; 21: 827-843
- Lewey J, Haythe J. Cardiomiopathy in pregnancy. Semin Perinatol. 2014;38:309-17.
- Codruta Badescu M, Sorodoc V, Lionte C. Direct oral anticoagulants for stroke and systemic embolism prevention in patients with left ventricular thrombus J. Pers. Med. 2023;13,158. https://doi.org/10.3390/jpm13010158.
- Fang S, Zhu B, Yang F et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis. Current Pharmaceutical Design. 2022;28:1902-1910
- Habash F and Vallurupalli S. Challenges in management of left ventricular thrombus. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2017;11:203-213.

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 .....
Anticoagulación en el post operatorio de remplazo valvular.....
Riesgo hemorrágico .....
Riesgo tromboembólico .....
Remplazos valvulares biológicos.....
Intensidad de anticoagulación.....
Asociación con antiagregantes plaquetarios .....
Válvulas mecánicas y embarazo .....
Conducta ante endocarditis .....
Nuevos anticoagulantes orales.....
Bibliografía .....

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 hiperfibrinolisis. A las 12 hs. del post operatorio, siempre que el coagulograma con recuento de plaquetasy 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 a 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 trasformación 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 en pacientes < 65 años. 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. Históricamente se disponía de 3 tipos de válvulas mecánicas típicas, la *caged-ball* (jaula-bola o jau- la-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, sin terapia anticoagulante, 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, en posición aortica y hasta 10% en posición mitral. 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 remplazos 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 l posición aórtica es por ello que muchos de estos pacientes con remplazos 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 aorticas (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 aorticas sin un aumento significativo del sangrado.

La anticoagulación para bioprótesis también está avalada por lo reportes de pacientes con trombosis de remplazos 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) 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.

En pacientes sin otra indicación de anticoagulación, pasados los 3 a 6 meses de la cirugía 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 aórtica.

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.

Reemplazo valvular aórtico transcatéter

La TAVR (reemplazo valvular aórtico transcatéter, 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 TAC 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 recomendaban 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 antiagregación con una sola droga (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 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 + *stent* 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 + stent 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)

En la reparación transcateter de otras válvulas, principalmente en insuficiencia mitral, (MitraClip procedure) faltan datos sobre el manejo antitrombótico. Se sugiere AAS 100 mg por 3 meses, con bajo nivel de evidencia, otros prescriben DAPT, AVK durante 3 meses (ESC 2021) pero faltan estudios bien diseñados

para realizar una recomendación basada en evidencia en pacientes sin indicación de anticoagulación.
En aquéllos con indicación de anticoagulación por FA evaluar el tipo de anticoagulante a utilizar, ya que post procedimiento pueden quedar con estenosis mitral leve a moderada.

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** + factores de riesgo trombóticos (FR)y bajo riesgo de sangrado	2.5 2.5 + AAS	3.0 3.0 + AAS
	Bioprótesis	2.5 (3-6 meses) Luego AAS con FR	2.5 (3 meses) Luego AAS con FR
	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 2021 (Grado IIb) y la AHA/ACC 2020 recomiendan aspirina (75 a 100 mg día) junto con la anticoagulación oral en todos los pacientes con prótesis valvulares mecánicas, si el riesgo de sangrado es bajo y existen factores de riesgo trombóticos asociados. 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 discurtirse 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 (remplazos 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). Las guías Europeas recomiendan el uso de aspirina a dosis de 75 mg en pacientes valvulares sumada a la HBPM, para prevenir eventos tromboembólicos, y en dosis aun mayor (150 mg), para situaciones precisas como prevención de pre-eclampsia a partir de la semana 12 de embarazo, con monitoreo para evitar eventos hemorrágicos. Suspender la aspirina antes del parto programado, preferentemente 7 días antes y no menos de 3 días.
Es muy importante controlar frecuentemente el nivel de la HBPM para mantener un pico de factor anti-Xa,1-1,2 IU/ml, 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).

En relación al manejo de la anticoagulación antes del parto, no existen datos precisos sobre el momento del nacimiento, sólo se cuenta con información de estudios retrospectivos.
De utilizarse AVK, se aconseja realizar la transición a HBPM/HNF en la semana 36 de gestación, y si el parto es planificado, 2 semanas antes del mismo. Si se presenta el trabajo de parto bajo tratamiento con AVK, medir RIN y revertirlo con vitamina K y complejo protrombínico de 4 factores de elección sobre PFC para evitar sangrado materno. Estas medidas no evitan el riesgo de sangrado del SNC en el feto y se recomienda cesárea y control del recién nacido.
Si la paciente se encuentra recibiendo HBPM a dosis terapéuticas, se aconseja que su última dosis la reciba 24 hs antes de la inducción planificada.

En relación al post-parto, tampoco se cuenta con evidencia sólida. Se observó que la anticoagulación con heparinas aumentó cinco veces el sangrado materno sin disminuir el riesgo trombótico. La guía ESC recomienda reiniciar la HNF 6 h después del parto si no hay complicaciones hemorrágicas y la guía NICE NG121 recomienda reiniciar la HBPM o la HNF terapéuticas entre las 6 h después del nacimiento. La Sociedad Británica de Hematología recomienda dosis profilácticas o intermedias de HBPM en las primeras 24-48 hs, dependiendo del tipo de parto, riesgo de sangrado y el riesgo tromboembólico de la paciente. El reinicio con AVK, debe realizarse entre el día 3-5 después del parto, junto con HBPM, hasta que la paciente se encuentre en rango terapéutico. Si bien los AVK pasan mínimamente a la leche materna y no suelen observarse efectos graves en el lactante, se sugiere control clínico del mismo mientras esté en el período de lactancia.

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.

Respecto a los pacientes con prótesis valvulares algunos expertos sostienen que la incidencia de ACV isquémico con transformación hemorrágica que complica 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 discontinua 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 DOACS (dabigatrán, apixabán, y rivaroxabán) para la profilaxis de cardioembolismo en pacientes con FA no valvular (excluye reemplazos mecánicos, estenosis mitral moderada y severa) 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 y 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 ob- servacionales. Recientemente se informó seguridad en el ATLANTIS apixabán 2021, mientras que en el ENVISAGE TAVI FA edoxabán 2021 el edoxabán no fue inferior a warfarina no obstante se observó aumento del sangrado especialmente el gastrointestinal con 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). Tampoco fue seguro el apixabán para esta indicación y hay datos inconclusos con edoxabán y dabigatrán.

Por lo cual los DOACS no tienen aval científico para su utilización en este escenario.

Bibliografía

- Whitlock RP, Sun JC, Fremes SE et al. Antihrombotic and Thrombolytic Therapy for Valvular Disease. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9thed: 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, Wijeysundera 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 Aortc 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 bileafret 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 at el: 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 Program-

me (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 Europeen 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 el 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 AAC/AHA Guideline for the Management of Valvular Heart Disease. Circulation. 2021; 143:e72-e227.
- Vahanian A et al. 2021 ESC/EACTS Guideline for management of valvular heart disease. Europeen Heart Journal. 2021; 00:1-72,
- Lester Will et al. British Society for Haematology guideline for anticoagulant management of pregnant individuals with mechanical heart valves. Br J Haematol. 2023; 00:1-14.

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: las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

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

Índice

Introducción .....
Ablación por catéter .....
Complicaciones .....
Estrategias de anticoagulación .....
Antagonistas de vitamina K .....
Anticoagulantes de acción directa .....
Cardioversión eléctrica .....
Bibliografía .....

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 Injuria esofágica (perforación/fístula) # ACV periprocedimiento (incluye AIT y embolismo aéreo) Taponamiento cardíaco	<0,2% <0,5% <1% 1-2%
Complicaciones severas	Estenosis de venas pulmonares Complicaciones vasculares Parálisis persistente del nervio frénico Otras severas	<1% 2-4% 1-2% 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 intracardíaco 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.

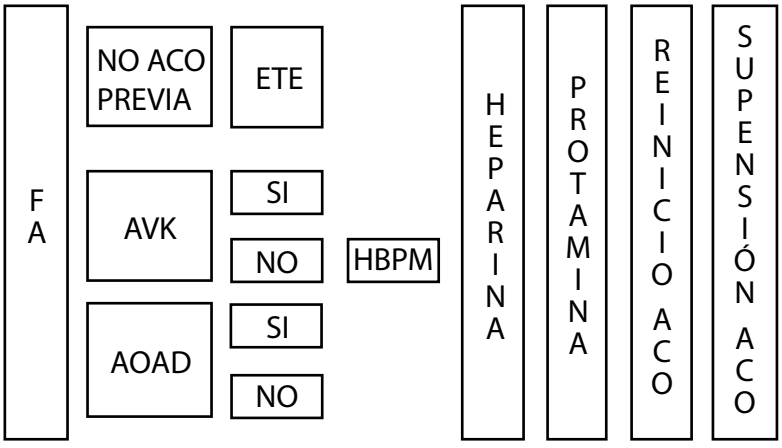
Sin suspensión

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

Coordinadoras:
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

Nota: las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

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

Índice

Introducción .....
Riesgo tromboembólico perioperatorio .....
Riesgo de sangrado según procedimiento quirúrgico .....
Pacientes con mayor riesgo de sangrado .....
Lineamientos generales.....
Sugerencias para el manejo de dicumarínicos pre-procedimiento.....
Anticoagulación durante la intervención y protocolo de terapia puente.....
Manejo perioperatorio de anticoagulantes orales de acción directa (AOAD) .....
Sugerencia de manejo preoperatorio (cirugías electivas) de AOAD .....
Sugerencias para el manejo postoperatorio de los AOAD.....
Bibliografía .....

Abreviaturas:

ACOD	anticoagulantes orales de acción directa
ACV	accidente cerebrovascular
AIT	accidente cerebral isquémico transitorio
ClCr	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)
- Colonoscopía
- Broncoscopía (sin biopsia)
- Biopsia de mama o de tiroides
- Colecistectomía 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
- Remplazos de rodilla o cadera
- Neurocirugía
- Prostatectomía
- Cirugía de vejiga
- Cirugía cardíaca
- Conización cervical
- Polipectomía intestinal
- Endoscopía 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).

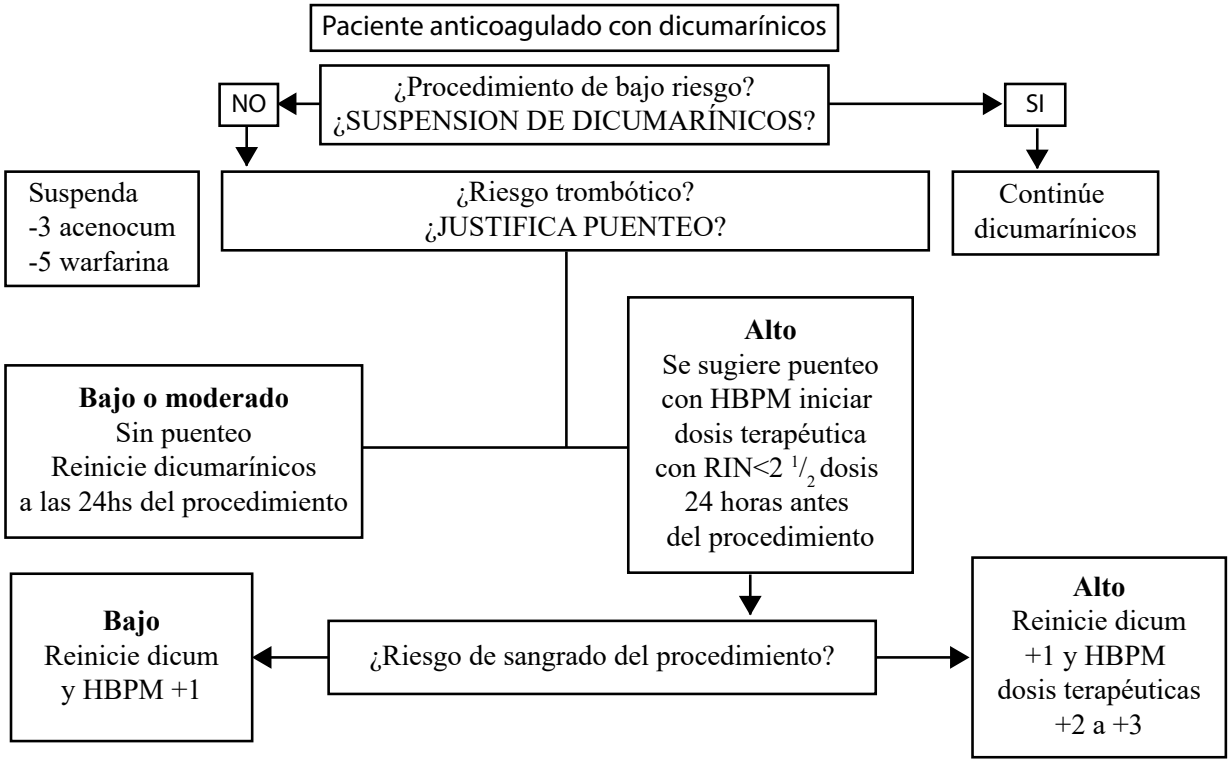
La terapia puente con heparina no se recomienda, excepto en alto riesgo de trombosis (Recomendación grado 1).

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 trombótico 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, revaluar 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 Día -5	Día -4	Día -3	Día -2	Día -1	Cirugía Día 0
Dabigatrán (DepCr >50)	**Alto** Bajo						
Dabigatran (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 Día 0	Día +1	Día +2	Día +3	Día +4	Cirugía Día +5
Dabigatrán (DepCr >50)	**Alto** Bajo						
Dabigatran (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

Coordinadora:
Altuna, Diana Rita María
diana.altuna@hospitalitaliano.org.ar

Autores:
Aversa, Luis
Tisi Baña, María Florencia

Nota: las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

Declaración de conflictos de interés:
Luis Aversa declara ser Gerente Médico en CSL Behering Argentina. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Introducción .....
Desarrollo de la hemostasia y su influencia en el tratamiento antitrombótico .....
Drogas antitrombóticas utilizadas en pediatría. .....
Anticoagulación en enfermedad cardiovascular (ECV) .....
Introducción .....
Cardiopatías congénitas (CC) .....
Blalock-Taussing modificado .....
Norwood .....
Glenn o BCP *(bilateral cardiopulmonary shunt)* .....
Cirugía de Fontan .....
Cardiopatías adquiridas comunes en pediatría (CA) .....
Kawasaki .....
Cardiomiopatía/miocardiopatía dilatada .....
HTP (hipertensión pulmonar) .....
Valvulopatías (ver recomendaciones para adultos) .....
Anticoagulacion en procedimientos relacionados .....
Cateterismo .....
Shunt/ *stent* .....
Anticoagulación en complicaciones trombóticas asociadas a CC .....
ACV isquémico .....
Bibliografía .....

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 bilateral cardiopulmonary shunt
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 descriptas 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 descripto 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 tromboprofilaxis 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 tromboprofilaxis 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 tromboprofilaxis 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/k/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 antinflamatorias) 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/miocardiopatía dilatada.

La etiología de la cardiomiopatía en chicos es diferente de la del adulto. La miocardiopatía idiopática y post viral se ve en niños sanos.

La miocardiopatía 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 trombóticos 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 anormalidades 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

Nota: las actuales coordinadoras de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2021.

Declaración de conflictos de interés:
Claudio Rosa declara haber recibido honorarios por parte de Werfen por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Objetivo.....
Introducción.....
Características clínicas.....
Sistemas de puntuación clínica para evaluación del riesgo de HIT.....
Diagnóstico de laboratorio.....
Ensayos funcionales.....
Tratamiento de HIT.....
Bibliografía.....

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 descripta que comparte características con el aHIT. Es un síndrome inmunotrombótico caracterizado de trombosis y trombocitopenia que se presenta en pacientes que recibieron vacunas contra SARSCoV2 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 descriptos el desarrollo de episodios de trombosis en sitios inusuales siendo los más mórbidos la trombosis en los senos venosos cerebrales y trombosis esplácnicas. 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 x 109/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 ≥ 20 x 10⁹/l	30-50% caída o nadir de plaquetas 10-19 x 10⁹/l	Caída <30% o nadir de plaquetas < 10 x 10⁹/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 diagnostico de HIT se basa en tres criterios:

- Exposición previa a heparina (HNF o HBPM).
- Una de las características clínicas presentes: trombocitopenia, nuevo evento trombótico arterial o venoso o progresión del evento trombótico 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:

Enzimoinmunoensayo: 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 interoperador.
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.

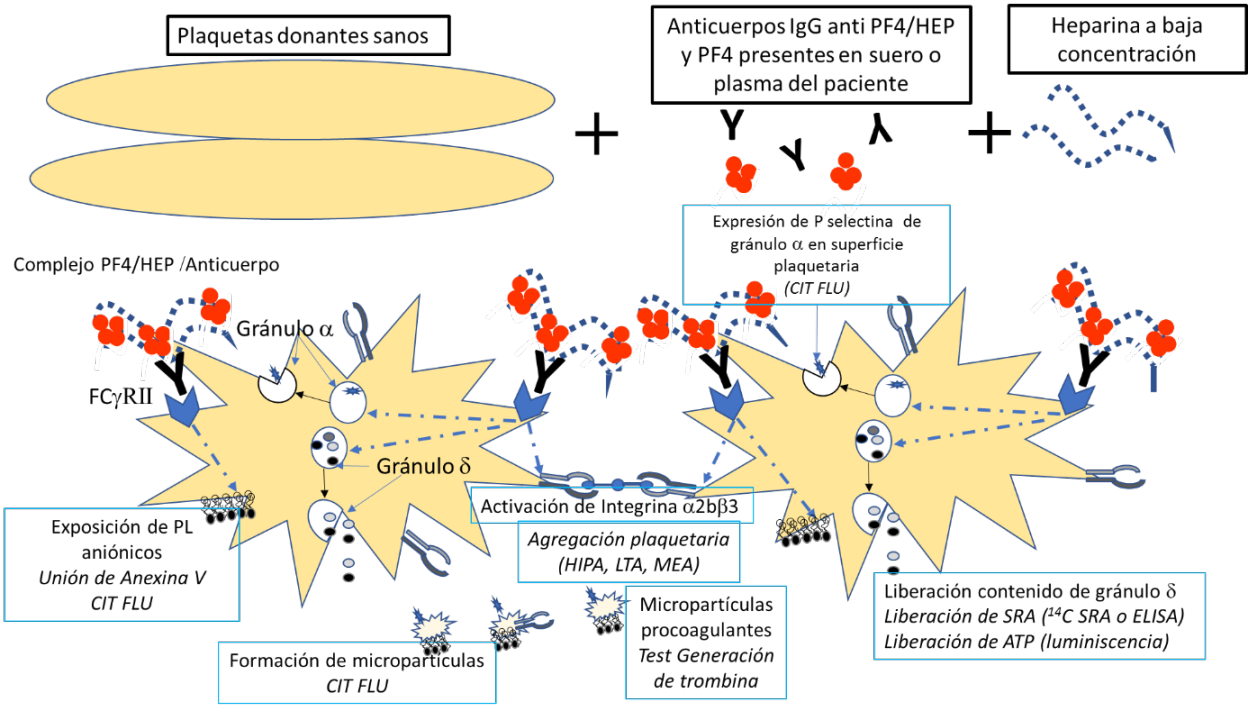
NOTA IMPORTANTE: Sólo los métodos de enzimoinmunoensayo son útiles para el diagnóstico de VITT.

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:
a) sensibilidad limitada (50-80%).
b) técnicas complejas que requieren equipamientos especiales y personal altamente entrenado.
c) en su mayoría requieren de la inactivación del suero.
d) tiempo de realización prolongado no apto para la emergencia.
e) requieren plaquetas frescas de varios donantes reconocidamente sensibles, dado que la sensibilidad puede variar por polimorfismos del receptor FCγRII
f) 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 lumiagregómetro.

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, descripto 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
   Indice HEPLA = [% Hep 0.3 − % Hep 100]/[% TRAP Ctl+ − % PBS Ctl−] × 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 FCγRII.
- **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 testeada 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.

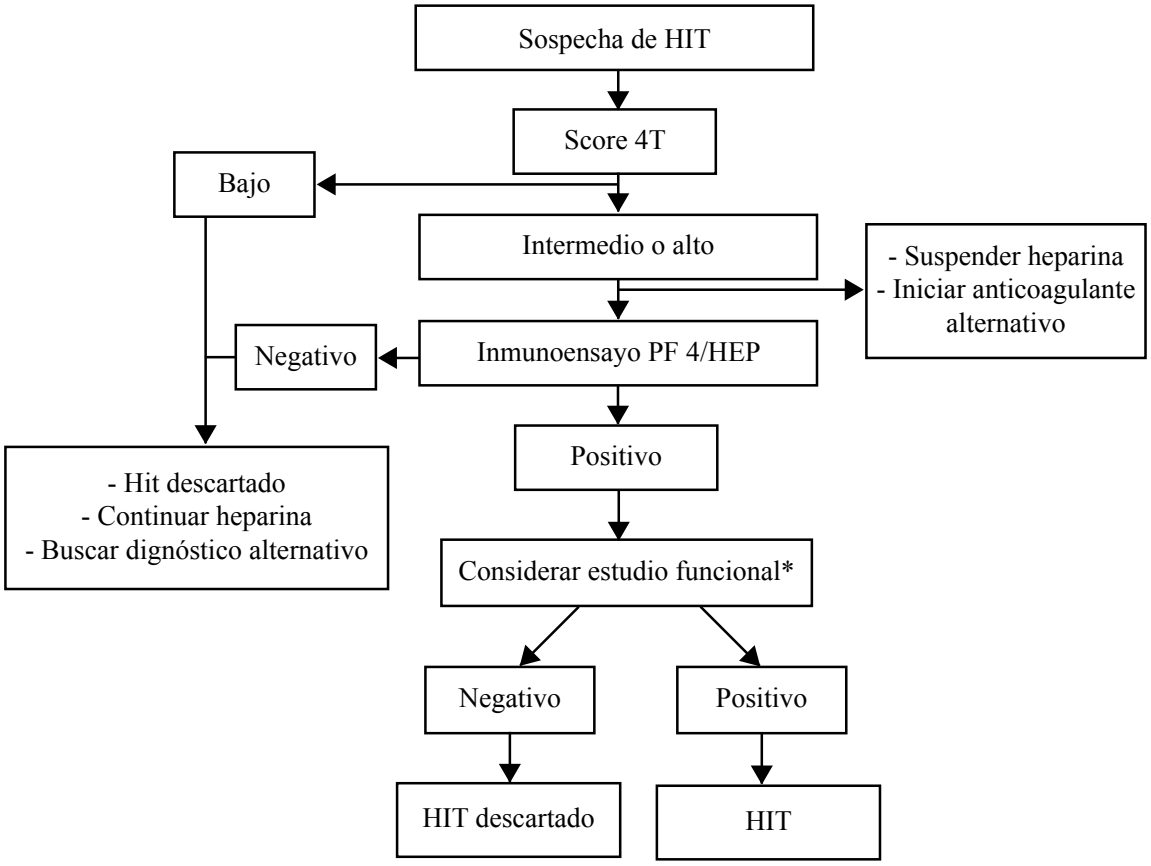
*Cabe destacar que, en los escenarios descriptos de HIT autoinmune, los anticuerpos generan una fuerte activación en los ensayos funcionales (SRA/HIPA) aún con 0 U/ml de heparina. Es importante que los laboratorios realicen los ensayos de activación de plaquetas tanto en presencia o ausencia de heparina 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 inmunoturbidimétrico: 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.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO



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	Hepatobliliar (40-50 min)	Bolo: no Infusión continua: 2Íg/kg/min Insuf. hepática (bil > 1,5 mg/dl): 0,5-1,2Íg/kg/min Post CCV, ICC, anasarca: 0,5-1,2Íg/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*	Inihibidor 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 cada12 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/mm³) 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/mm³) (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.: tirofibán) (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. Warkenth T. Heparin-Induced thrombocytopenia and cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2003; 76:638-48*

Protocolo de anticoagulación con bivalirudina para *bypass* caridiopulmonar 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 embrazo 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.
- Favaloro 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

Coordinadores:
Gallo, María del Carmen
emecegallo@yahoo.com.ar

Maneyro, Alberto
amaneyro@gmail.com

Autores:
Beligoy, Luis
Fondevila, Carlos
Gallo, María del Carmen
Maneyro, Alberto

Declaración de conflictos de interés:
Luis Beligoy declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Roche y Pfizer por concepto de actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Introducción .....
Trombosis venosa cerebral.....
Trombosis venosa esplácnica.....
Trombosis de vena renal .....
Trombosis de vena cava.....
Trombosis venosa ovárica.....
Trombosis de venas de la retina.....
Bibliografía .....

Abreviaturas

AAF	anticuerpos antifosfolipídicos
AC	anticoagulación
AOD	anticoagulantes orales directos
AVK	anticoagulantes antivitamina K
FR	factores de riesgo
FVL	factor V Leiden
HBPM	heparina de bajo peso molecular
HHcy	hiperhomocisteinemia
HIC	hemorragia intracerebral
HNF	heparina no fraccionada
HPN	hemoglobinuria paroxística nocturna
ITK	inhibidores de tirosina quinasa
MFP	mielofibrosis primaria
MMII	miembros inferiores
NMPC	neoplasias mieloproliferativos crónicas Filadelfia negativas
PT20210	mutación de la protrombina G20210A
PV	policitemia vera
RMN	resonancia magnética nuclear
SAF	síndrome antifosfolipídico
SBC	síndrome de Budd-Chiari
SNC	sistema nervioso central
TAC	tomografía computada
TE	trombocitemia esencial
TEP	tromboembolismo pulmonar
TEV	tromboembolismo venoso
TIPS	shunt portosistémico transyugular intrahepático
TV	trombosis venosa
TVC	trombosis venosa cerebral
TVCa	trombosis vena cava
TVE	trombosis venosa esplácnica
TVO	trombosis venosa ovárica
TVP	trombosis venosa profunda
TVPEH	trombosis de la vena porta extrahepática
TVR	trombosis vena renal
TVRet	trombosis vena retina
TVSI	trombosis venosa en sitios inusuales
VCI	vena cava inferior

Introducción:
El 90% del TEV está dado por TVP y TEP. Las TVSI son manifestaciones infrecuentes y heterogéneas de la enfermedad tromboembólica venosa. Incluyen: trombosis venosa de miembros superiores, venas cerebrales y senos de la dura, venas del lecho esplácnico y abdominales (renales, ováricas) y las venas de la retina.
A diferencia de la TVP de MMII, las TVSI guardan poca relación con los FR convencionales. Además, y según el sitio, las recurrencias son graves y en ocasiones con riesgo de vida. El manejo terapéutico tiene poca evidencia sólida y mucha opinión de expertos y extrapolación de información obtenida en la TVP de MMII. El papel y, sobre todo, la duración de la anticoagulación, no están bien definidos, con 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 NMPC, HPN y trombofilias (SAF).

Trombosis venosa cerebral
La TVC 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 el diagnóstico requiere un alto grado de sospecha.
La clínica, en caso de compromiso de los senos de la dura predomina la hipertensión endocraneana: cefalea (80%), papiledema, vómitos, pérdida visual con diplopía, proptosis, oftalmoplejía dolorosa (III, IV y VI par), quemosis (seno cavernoso). Cando se comprometen las venas cerebrales se produce edema, infarto venoso con hemorragia parenquimatosa con convulsiones (venas corticales), foco (hemiparesia, afasia, trastornos visuales; la presencia de foco bilateral sugiere afectación del seno sagital). El compromiso de venas profundas se acompaña de alteración de la conciencia (confusión, letargia, hasta coma). Hasta el 40% presentará 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 transverso (80-86%), seno sagital superior (60-65%) y múltiples (75%). Menos frecuente es el compromiso de venas corticales (20%) y de venas profundas (ej., vena de Galeno) y seno cavernoso (10%).
Con respecto al diagnóstico, la TAC puede mostrar signos directos (raramente, signo de la cuerda y del triángulo denso) o indirectos (edema, infartos venosos isquémicos o hemorrágicos), pero es poco sensible, con 30% de falsos negativos. La TAC con contraste tiene una sensibilidad del 99%: signo del delta vacío. El estudio más sensible es la RMN con venografía. Hasta 40% de los casos mostrará hemorragia cortical o profunda talámica (hemorragia talámica bilateral = TVC).
Con respecto a qué buscar: tumores o inflamación local (3/4 de los casos), estímulo hormonal (50% de los casos) y estados protrombóticos (1/3 de los casos).
Las condiciones más frecuentemente vinculadas con TVC incluyen:

- Inflamación o infección en cuello, oído, mastoides, senos paranasales, meninges.
- Trauma cefálico, neurocirugía, tumores cerebrales.
- Trombofilias incluyendo NMPC, HPN, FVL, PT20210, HHcy, SAF.
- Anticonceptivos orales.
- Embarazo (tercer trimestre y puerperio).
- Catéteres venosos yugulares.

En adultos, el 85% de los casos se asocian a anovulatorios o embarazo (en ocasiones sumados a obesidad o PT20210). En niños, se asocia predominantemente a infección/inflamación local, deshidratación severa o uso de L-asparaginasa en leucemias agudas.
La evolución es buena en el 80% con recanalización parcial/total en 6-12 meses. El 10-20% quedará con alguna secuela neurológica. La mortalidad a 30 días es del 5%, especialmente 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 (más en hombres y en NMPC). La presencia de trombofilia tiene impacto incierto en el riesgo de recurrencia: algunos autores no la consideran al momento de decidir la duración de la AC; otros recomiendan AC indefinida al menos en trombofilias de alto riesgo o en todos los casos.

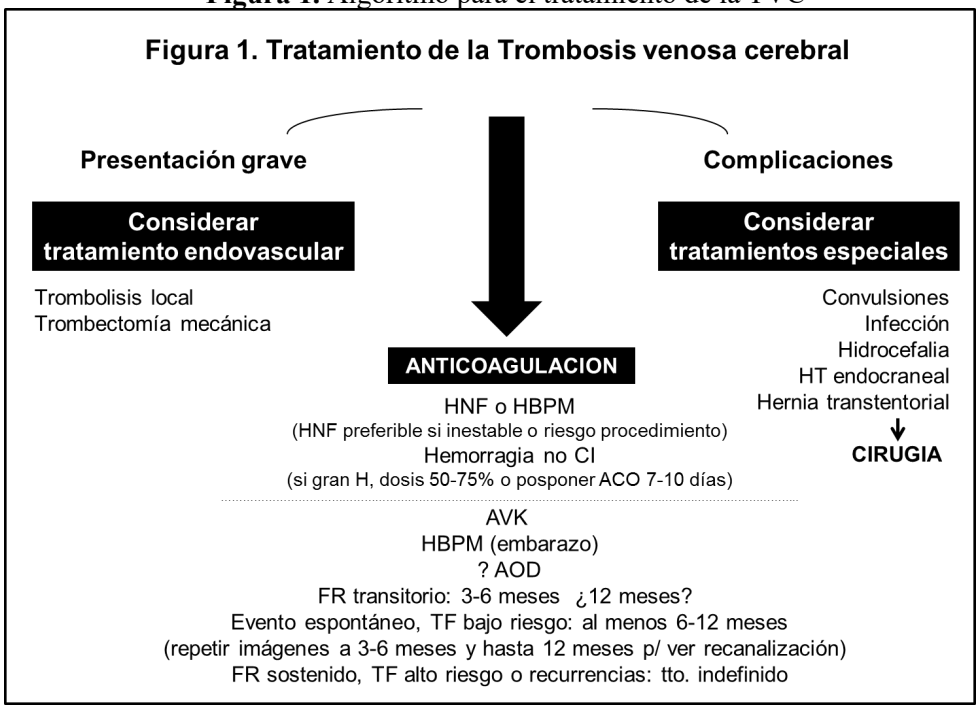
El tratamiento de la TVC incluye: medidas sintomáticas (manejo del edema cerebral y de las convulsiones), tratamiento antibiótico en los procesos infecciosos y el tratamiento antitrombótico.
Con respecto a la AC, varios estudios demostraron el beneficio del tratamiento inicial con heparina, por lo que los pacientes sin contraindicación para la AC deben ser tratados con dosis terapéuticas de HNF o de HBPM (2C). La HIC no es contraindicación (1C) aunque algunos algoritmos posponen la AC 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. Al menos 3 meses en casos secundarios con una causa reversible y entre 6 a 12 meses en casos espontáneos o asociados a una trombofilia menor. Deberá considerarse AC indefinida en presencia de un factor de riesgo irreversible o cuando la obstrucción venosa sea persistente y en casos recurrentes (2C).
Ante herniación inminente o en presencia de deterioro neurológico o coma a pesar de AC, deberá investigarse sangrado o efecto de masa considerando la craniectomía descompresiva. En casos con trombosis extensa sin gran hemorragia, o con deterioro neurológico/coma persistente a pesar de heparina (no debidos a hemorragia), se puede considerar trombolisis o terapia endovascular. La trombolisis 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 sin HIC y que demuestren progresión y deterioro a pesar de AC (2C). Casos asociados a mieloproliferativos deberán asociar citorreducción.
Con respecto a los AOD, un estudio randomizado (RE-SPECT CVT) comparó dabigatrán (150 mg c/12) 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 recanalización o recuperación funcional. El sangrado mayor fue menos frecuente con dabigatrán (y mayormente digestivo) que con warfarina (mayormente HIC). El estudio EINSTEIN-Jr CVT en niños >6 meses mostró que rivaroxabán tuvo eficacia similar/mayor que warfarina, menos sangrado mayor y más sangrado no mayor. Un metaanálisis reciente, que incluyó 6 estudios, concluyó que los pacientes tratados con AOD (dabigatrán, rivaroxabán y apixabán) tuvieron tasas de recanalización y de recuperación funcional comparables a los tratados con warfarina y una tendencia a menor frecuencia de sangrado mayor. Una guía británica dice que el uso de dabigatrán (1B) y aXa (2C) podría ser considerado en adultos *después de un tratamiento inicial con heparina* así como el de rivaroxabán en menores de 18 años (2B). La tabla 1 resume las sugerencias para el uso de AOD en esta condición.

Tabla 1. Sugerencias para el uso de AOD en pacientes con TVC:

Considerar	TVC con manifestaciones clínicas leves o moderadas. En presencia de HIC, considerar una vez lograda la estabilidad clínica (dificultades para la reversión).
Precaución	TVC asociada a infecciones, neoplasias o trauma de SNC.
Contraindicados	Pacientes con convulsiones (interacción con antiepilépticos: carbamacepina, difenilhidantoína, fenobarbital, ácido valproico). Pacientes con trastornos de conciencia (incapacidad de deglutir).

Prevención secundaria: en pacientes que han sufrido un primer episodio de TVC y que enfrentan situaciones de alto riesgo de recurrencia se sugiere seguir las recomendaciones de las guías de profilaxis del TEV extracraneal. En mujeres con historia de TVC asociada a anovulatorios, embarazo o trombofilia, es razonable indicar profilaxis con HBPM en futuros embarazos y durante el posparto.

Figura 1. Algoritmo 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. La transformación cavernomatosa de la vena porta es una complicación principalmente de la TVPEH crónica, si bien en ocasiones puede instalarse muy rápidamente luego de una obstrucción aguda: los fibroblastos transforman el coágulo en un tapón colágeno dentro del cual se desarrollan canales venosos tortuosos.

El síntoma más frecuente es el dolor en hemiabdomen superior (40-60%). La clínica también incluye: ab domen agudo quirúrgico por infarto intestinal (hasta 50% en TVM) y complicaciones propias de la trombo sis, como sangrado variceal y ascitis por hipertensión portal (SBC, TVPEH). La falla hepática suele asociarse a SBC. El sangrado gastrointestinal es común a la presentación (≈25%) y más frecuente en presencia de várices esofágicas, plaquetopenia, cirrosis, necrosis intestinal con isquemia transmural o presencia de enfermedad intestinal inflamatoria. Finalmente, hay formas asintomáticas, de instalación crónica y hallazgo incidental (ej., durante un chequeo tumoral).

El SBC (obstrucción al flujo venoso hepático hepatófugo 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% NMPC 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 NMPC (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 e hiperesplenismo) y asintomática (hallazgo). El cavernoma de porta suele manifestarse de manera insidiosa y tardíamente: sangrado gastroesofágico, esplenomegalia o plaquetopenia así como ictericia obstructiva en casos con aparición de estenosis biliar (biliopatía o colangiopatía portal).

La TVM tiene una incidencia de 2,7/100000/año, representa 5-15% de todos los eventos isquémicos me-

sentéricos 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. En TVM el patrón oro es la angioTAC. La RMN se reserva para casos donde el ecodoppler resulta no diagnóstico (SBC) o imposibilidad de realizar angioTAC; también permite visualizar la VCI así como estimar la edad del trombo.

Ante una TVE buscar cirrosis y tumores abdominales. Sin embargo el 50% de los casos presenta otros FR:

- NMPC: 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.

La recurrencia de la TVE no es despreciable: en SBC, TVM y TVPEH en cirróticos es >40%; en TVPEH no cirrótica es de 15-25%. La recurrencia es mayor en ausencia de AC o cuando hay compromiso múltiple, recanalización incompleta, presencia de trombofilia o NMPC. En TVM la recurrencia puede ser muy grave.

Tratamiento

TVE aguda. Se sugiere el uso de HNF o HBPM seguida de AVK (1C) iniciando lo antes posible. La AC 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. La tabla 2 resume las contraindicaciones para la AC.

Tabla 2. Cuándo no anticoagular una TVE

TVE incidental asintomática (p.ej., hallazgo durante la evaluación de respuesta en paciente con cáncer)
Sangrado activo
Alto riesgo de sangrado (plaquetopenia <30000, hipertensión portal con várices esofágicas o gastropatía portal)

En SBC se recomienda AC indefinida a fin de evitar el riesgo de cronificación y cirrosis. La presencia de coagulopatía no contraindica la AC aunque el sangrado no es infrecuente.

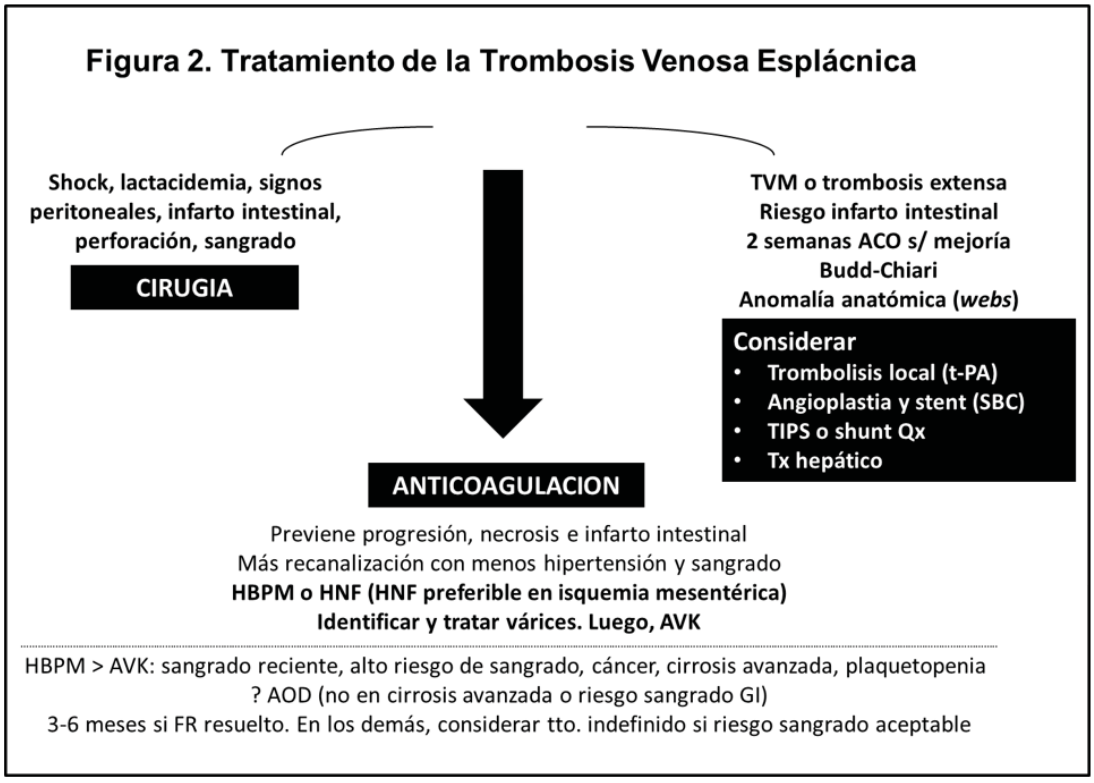
En TVPEH la AC inmediata previene la progresión del trombo, reduciendo la incidencia de infarto intestinal; deberá mantenerse al menos 3 meses en casos secundarios a cirugía, infección, factor de riesgo reversible o si hay riesgo de sangrado. En caso de no recanalización, extender ACO a 6 meses o indefinida en presencia de FR permanente, en evento espontáneo, con recanalización incompleta y sin aumento del riesgo de sangrado **(2C)**. La oclusión venosa residual produce/agrava hipertensión portal y transformación cavernomatosa. En presencia de trombosis residual algunos recomiendan mantener la AC. En casos asociados a cirrosis la recurrencia de la trombosis portal es muy alta en ausencia de AC, así como es muy elevado el riesgo de sangrado por AC. Deberá considerarse en cada caso el beneficio de la AC indefinida con el objeto de favorecer la recanalización portal y evitar la recurrencia. El Consenso Baveno VII recomienda AC en candidatos a trasplante y en no candidatos con trombosis < 6 meses y obstrucción >50% del lumen de la vena principal. La AC estaría también indicada cuando haya compromiso vena mesentérica y cuando exista un FR persistente **(2C)**. La AC deberá mantenerse al menos 6 meses y hasta la recanalización o hasta el trasplante.
La prevención primaria (de la trombosis portal y de la descompensación hepática) con enoxaparina se ha empleado en enfermedad hepática avanzada pretransplante.
En TVM se recomienda AC indefinida mientras el riesgo de sangrado no esté aumentado.
En casos asociados 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 AC.
Con respecto a los AOD, un estudio randomizado en pacientes con TVPEH aguda no neoplásica mostró una alta tasa de resolución de la trombosis con rivaroxabán, sin sangrado mayor, recurrencia o mortalidad. El estudio observacional retrospectivo más grande que comparó dabigatrán, rivaroxabán y apixabán con enoxaparina y warfarina en TVPEH o cirrótica mostró más resolución completa de la trombosis y menos sangrado mayor con AOD. Un metaanálisis reciente, que incluyó 97 estudios, encontró tasas similares de recurrencia trombótica y sangrado mayor entre AOD y AVK. Una guía británica reciente dice que los AOD pueden ser considerados como alternativa a los AVK en TVE. La tabla 3 resume las sugerencias para el uso de AOD en TVE.

Tabla 3. Sugerencias para el uso de AOD 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 Presencia de AAF
Considerar su uso	TVE en pacientes no cirróticos no neoplásicos TVE incidental

Otros tratamientos:
En ocasiones el deterioro clínico persiste o progresa a pesar de la AC. En esos casos las opciones incluyen: angioplastia ± stent (casos asociados a membrana o alteración anatómica de vena suprahepáticas o VCI) o trombectomía y trombolisis local por catéter (t-PA 1 mg/h por 24 horas). La trombolisis resuelve lo agudo pero no la hipertensión portal que requiere de un shunt portosistémico (TIPS o cirugía) para bajar la presión y aumentar el flujo portal favoreciendo la recanalización. La indicación #1 para TIPS es la presencia de ascitis y de sangrado variceal recurrente y la #2 el fallo o CI para AC o la presencia de obstrucción total persistente. TIPS resuelve la hipertensión y aumenta el flujo portal favoreciendo la recanalización, aunque el menor aflujo hepático puede precipitar una encefalopatía. Post TIPS exitoso con recanalización se considera fútil mantener AC. El trasplante hepático es necesario en 10-20% de los SBC, con sobrevida a 5 años del 80%) **(1)**.
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 mecánica, trombolisis por catéter o *bypass* mesentero-ovárico y AC posterior **(1)**.
En NMPC considerar la citorreducción y el uso de aspirina.

La figura 2 presenta un algoritmo para el tratamiento de la TVE aguda.



Tratamiento de la TVE crónica. El manejo es menos claro. En las formas crónicas de TVPEH la AC 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.

Tratamiento de la TVE incidental asintomática. La mayoría de estos pacientes tendrá cirrosis o algún factor de riesgo permanente y usualmente es un hallazgo durante la evaluación de un paciente con cáncer. El riesgo de sangrado y de recurrencia trombótica es similar o mayor que el de pacientes con TVE sintomática. La AC resulta eficaz y segura reduciendo 59% el riesgo de sangrado mayor y 67% el de recurrencia

trombótica. Considerar la AC en caso de compromiso venoso extenso o múltiple o en presencia de factores de riesgo. Las guías ACCP 2012 recomiendan AC si la trombosis es aguda o progresiva o en presencia de cáncer activo **(2C)**.

Trombosis de vena renal

La TVR comprende la trombosis de la vena renal principal o sus ramas. Generalmente comienza en pequeñas venas intrarrenales para, posteriormente, extenderse a venas interlobares y venas principales e incluso a vena cava inferior. Es 30 veces menos frecuente que la TVP de MMII. La vena renal izquierda es la más frecuentemente comprometida. En 20-60% de los casos es bilateral. En el 43-65% de los casos se extiende a vena cava inferior. Afecta principalmente a varones de 40-60 años.

Etiología: cáncer renal en 2 de cada 3 casos. El resto se reparte entre síndrome nefrótico, infecciones y patología del retroperitoneo, La nefropatía membranosa (con síndrome nefrótico) tiene 5-60% de incidencia de TVR. Hasta 20% de los casos presentan AAF (presentes en 25% de los casos de nefropatía membranosa). Casos idiopáticos en 10-20%.

Clínica: hay formas agudas, crónicas y asintomáticas. Ocasionalmente debuta con TEP o falla renal. La forma aguda presenta dolor en flanco o en el lomo, hematuria, oliguria, anuria en formas bilaterales. Agrandamiento renal en la TAC, Frecuente compromiso de vena gonadal izquierda: dolor testicular y varicocele (síndrome de congestión pelviana en la mujer). Frecuente extensión a vena cava inferior con edema de MMII.

En el **síndrome KILT** *(kidney and IVC anomaly w/ leg thrombosis)* hay anomalías tales como agenesia de cava y atrofia renal.

En el **síndrome *nutcracker*** *(cascanueces)* hay compresión de la vena renal izquierda entre la aorta y la arteria mesentérica superior o la columna. Se crea un gradiente de presión proximal-distal a la compresión de lo que resulta dolor en flanco, agrandamiento del riñón izquierdo, hematuria asintomática, varicocele, dispareunia, proteinuria ortostática y dilatación vena gonadal izquierda.

El diagnóstico requiere alta sospecha clínica. Venografía es el patrón oro pero invasiva. De elección, TAC (sensibilidad: 92%) y angioTAC. Identifican agrandamiento renal, y permiten ver los vasos y la patología local acompañante. AngioRMN evita uso de contraste nefrotóxico en falla renal.

Tratamiento: AC con HNF/HBPM con posterior cambio a AVK hasta resolución del cáncer o el cese de la proteinuria nefrótica. Mantener AC mientras cáncer activo, proteinuria o hipoalbuminemia. Hay reportes anecdóticos del uso de AOD: cautela por riesgo de falla renal. Trombolisis o trombectomía en casos seleccionados: compromiso uni o bilateral y falla renal o trombosis en riñón trasplantado. Intervencionismo en caso de anomalías anatómicas. En estos últimos casos, continuar luego con AC. Excepcionalmente se han implantado filtros de vena cava *por encima* de las venas renales.

Profilaxis primaria en síndrome nefrótico: indicada en presencia de algún sucedáneo del riesgo de trombosis (Tabla 4).

Tabla 4. Profilaxis de la trombosis de vena renal en síndrome nefrótico

Cuándo	Cómo
Proteinuria mayor a 5 g/L Antitrombina <70% Albúmina < 2 g/dL Presencia de trombofilia Nefropatía membranosa	HBPM (dosis de profilaxis) AVK ¿Aspirina en casos leves?

Trombosis de vena cava inferior

Ocurre aproximadamente 1,3% de pacientes hospitalizados y representa el 4-15% de todas las TVP.

Puede ser:

Primaria: idiopática; podría relacionarse con hipertensión arterial y síndrome metabólico.

Secundaria: TVP de MMII con extensión a VCI.

Las TVCa secundarias se dividen en:

- sin obstrucción del flujo de salida: enfermedad inflamatoria intestinal, vasculitis sistémica, anticonceptivos, embarazo, trastornos hormonales.
- con obstrucción al flujo de salida: síndrome de Budd-Chiari, anomalías de VCI, compresión extrínseca por masa o fibrosis retroperitoneal, hematomas, absceso o quistes hepáticos gigantes sobre VCI.

Factores de riesgo: locales: anomalías de VCI o compresión.
Cáncer (renal, hepatocarcinoma, adrenocortical, metástasis ganglionares regionales)
Anticonceptivos y terapia de reemplazo hormonal
Embarazo
Infección
Cirugía
Pancreatitis
Trombofilias
HPN

Las malformaciones congénitas de la VCI son infrecuentes (0,3-0,6%) y su prevalencia aumenta al 2% si hay malformación cardíaca simultanea. Afecta a hombres entre 30-40 años y están ubicadas generalmente en el segmento intrahepático, con un alto riesgo de trombosis (60%). Los casos de aberrancia de VCI representan el 5-16% de las TVP. Puede ser asintomática, por desarrollo de colaterales (azigos, hemiázigos, portal), para contrarrestar una estenosis.

Clinica

Varía según el nivel al que se presente la trombosis:
- asintomáticos
- sintomáticos (50%): edema de MMII, dilatación superficial de venas abdominales, dolor en hemiabdomen inferior, síndrome nefrótico, hepatomegalia, insuficiencia cardíaca y TEP (mayor incidencia que la TVP de MMII)
- flegmasia cerúlea dolens (si la trombosis compromete VCI y ambas venas Ilíacas y femorales en forma simultánea, sin desarrollo de colaterales)

Diagnóstico

Venografía (patrón oro); alta sensibilidad; define rápidamente el tratamiento si es requerido.
Ecografía: el hábito corporal y la presencia de gas abdominal la dificultan; no identifica anomalías de VCI.
TAC: alta sensibilidad; evalúa ubicación y extensión del trombo y anomalías abdómino-pélvicas.
RNM: define mejor el trombo y eventuales anomalías vasculares en relación a la TAC. Útil para seguimiento evolutivo y respuesta al tratamiento.

Tratamiento

Pacientes sin anomalías vasculares:
- AC: HNF o HBPM seguidas de AVK por al menos 6 meses. Tratamiento indefinido (cáncer, trombofilias de alto riesgo)
- medias de compresión gradual.
- tratamientos invasivos: en pacientes seleccionados, con evolución tórpida: trombectomía mecánica, trombolíticos sistémicos, trombolíticos transcateter regional, angioplastia con stent (estenosis residual y oclusión crónica de VCI).

Pacientes con VCI aberrante sin otra alteración o factor predisponente: AC oral crónica (factor de riesgo permanente).

Evolución

6% de pacientes con ACO lograrán resolución del trombo a los 10 días de tratamiento.
40% de pacientes presentan progresión del trombo a pesar del tratamiento anticoagulante.
Complicaciones: síndrome postrombótico: 90%, claudicación venosa: 45%, TEP: 30%, úlcera venosa: 15%.

Mortalidad: 2 veces > que TVP de MMII.
Seguimiento: RNM.
Pronóstico: en relación a la afección subyacente que causó la trombosis, los pacientes con gran carga trombótica tiene un riesgo significativo de morbi-mortalidad relacionada a trombosis y aumento del riesgo de retrombosis.

Trombosis venosa ovárica
La TVO es infrecuente con una incidencia de 0.002% a 0.18%. Está en estrecha relación con el embarazo (0.05-0.17% de los embarazos y 1 cada 600-2000 partos). Rara en etapa precoz de la gestación, es más frecuente en el posparto inmediato. Más frecuente post cesárea (0.2-2%), es excepcional en parto vaginal (0.01%), aunque puede producirse en caso de parto vaginal complicado. La fisiopatología incluye hipercoagulabilidad gestacional, ectasia venosa ovárica e injuria endotelial por invasión bacteriana: la TVO se asocia a infección (2/3 presenta evidencia de endometritis) y, en hasta la mitad de los casos, a trombofilia (en especial PT20210).
Otras condiciones donde puede presentarse: enfermedad pelviana inflamatoria, enfermedad inflamatoria intestinal, cirugías abdominales/pélvicas recientes, cáncer (ovario, páncreas, hepático), aborto inducido, preeclamsia, estimulación ovárica, radioterapia pélvica. Hay casos idiopáticos extremadamente raros (investigar trombofilia). El diagnóstico incidental se produce en pacientes con cáncer sometidos a histerectomía total o salpingo-ooforectomía bilateral.
Las venas ováricas tienen comunicación directa con el sistema profundo: la derecha con la VCI y la izquierda con la vena renal. En más del 70% de los casos la TVO compromete el lado derecho, ya que la vena es más larga, ofrece más probabilidad de compresión y carece de válvulas. En 11-14% es bilateral.
La clínica puede ser insidiosa e inespecífica. Característicamente se tratará de una puérpera que comienza con fiebre 2-15 postparto (pico D2-6; 90% antes del D10). La tríada característica incluye fiebre sin foco (80%), dolor pelviano (66%) y masa palpable parauterina (generalmente derecha) con forma de cuerda o salchicha (50%). Otros síntomas inespecíficos incluyen anorexia, náuseas, vómitos, íleo.
- Pensar en TVO ante una embarazada/puérpera con fiebre y dolor abdominal que ha recibido antibióticos por 48-72 hs sin mejoría.
- Las complicaciones incluyen progresión del trombo a VCI y vena ilíaca, TEP (3-33%), tromboflebitis séptica, embolia séptica e infarto ovárico. La mortalidad es del 4%. La recurrencia se observa en 6-10% (usualmente casos de neoplasia).

En cuanto al diagnóstico, la ecografía tiene baja sensibilidad (55%) debido a gases y asas de intestino. TAC es de elección (sensibilidad: 100%, especificidad: 99%) así como la RMN (sensibilidad: 92%, especificidad: 100%) ya que permiten evaluar patología concomitante.
El diagnóstico diferencial incluye: torsión ovárica, endometritis, abceso tubario, hematoma del ligamento ancho, apendicitis aguda, pielonefritis aguda, nefrolitiasis.
El tratamiento requiere antibióticos y AC. La AC sigue las mismas pautas que para la TVP de MMII con HNF/HBPM inicialmente y luego AVK por al menos 3 y hasta 6-12 meses. Se ha sugerido repetir la TAC a los 3 meses para definir la continuidad o la suspensión. En casos individuales (neoplasia, trombofilia) considerar extender la duración. En cuanto a los AOD, su uso no está autorizado durante embarazo y lactancia. Trombectomía, filtro en VCI o ligadura venosa se han utilizado en casos puntuales ante imposibilidad de anticoagular o fallo con TVO persistente. El hallazgo incidental usualmente no requieren tratamiento, excepto extensión a VCI o evidencia de TEP.
El seguimiento se hace con TAC. Puede ocurrir resolución espontánea. Con tratamiento la recanalización es >90% (HBPM) y entre 55-70% (AC oral).
La recurrencia en un embarazo futuro es baja. Podría considerarse profilaxis en mujeres con trombofilia o estado protrombótico persistente.

Trombosis venosa retiniana
Predomina en >65 años siendo muy infrecuente por debajo de los 40 años. Es la segunda causa más frecuente de daño vascular de la retina y una causa importante de pérdida de la visión.

- Puede involucrar la vena central o las ramas.
- El compromiso de la vena central se caracteriza por la pérdida brusca y no dolorosa de la visión de un ojo. Se debe a la trombosis en cercanía de la lámina cribosa del nervio óptico como se observa en 5% de los glaucomas.
- El compromiso de las ramas es 4 veces más frecuente. En estos casos el deterioro visual es más solapado ya que se compromete la visión periférica y pueden pasar semanas hasta que sea notado.
- A su vez, la angiofluoresceinografía permite clasificarlas en isquémicas (cuando la retina presenta >10 áreas discales de no perfusión) que tiene peor pronóstico visual, y no isquémicas.
- Puede recurrir en el mismo ojo (1-4%) o en el contralateral (3-12%).

En cuanto a qué buscar, la TVRet hoy es considerada un indicador de riesgo vascular, siendo frecuente encontrar factores de riesgo tradicionales: HTA (65%), dislipemia (35%), diabetes (15%) y tabaquismo. Los factores locales son fundamentales: además de la retinopatía hipertensiva, en 5-50% de los casos presentarán glaucoma.

En cuanto a los factores hematológicos de riesgo, como hiperviscosidad (NMPC, paraproteinemias) y trombofilias explican apenas una minoría de casos. El papel de las trombofilias es controvertido y en última instancia, su impacto es débil, con la posible excepción de los AAF y, tal vez, la HHcy. Las trombofilias no deben buscarse de rutina, pudiendo considerarse en <45 años sin otros FR.

La evolución dependerá del grado de hipoxia retinal. Por ello es peor cuando se compromete la vena central. Los mediadores que se liberan inducen edema macular, neoformación de vasos y glaucoma neovascular. Los neovasos con frecuencia se rompen y ocasionan hemorragia retinal que compromete la visión residual.

El tratamiento actual NO pasa por el hematólogo. La AC ha devenido en algo excepcional a partir de que se dispone de antiangiogénicos que frenan la neovascularización. La fotocoagulación láser es útil para limitar la hemorragia. Aspirina tiene lugar en el tratamiento dada la presencia frecuente de FR vascular. En cuanto al uso de AC para mejorar la agudeza visual, hay una recomendación ***en contra*** de su uso. En casos puntuales se ha utilizado HBPM en dosis terapéuticas por 1-3 meses: trombosis grave y reciente (vena central, <15-30 días), paciente joven sin causa local y presencia de algún FR (ej., antifosfolípidos con perfil de alto riesgo).

Bibliografía

- Bertoletti L, Benhamou Y, Béjot Y et al. Direct oral anticoagulant use in patients with thrombophilia, antiphospholipid syndrome or venous thrombosis of unusual sites: A narrative review. Blood Rev. 2018; 32(4): 272-279.
- Candeloro M, Valeriani E, Monreal M et al. Clinical course and treatment of incidentally detected splanchnic vein thrombosis: an individual patient data meta-analysis. J Thromb Haemost. 2023; 21(6): 1592-1600.
- Candeloro M, Valeriani E, Monreal M et al. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: an individual patient data meta-analysis. Blood. 2022; 6(15): 4516-4523.
- Capecchi M, Abbattista M, Martinelli I. Cerebral venous sinus thrombosis. J Thromb Haemost. 2018; 16(10): 1918–1931.
- Elkrief L, Payancé A, Plessier A et al. Management of splanchnic vein thrombosis. J Hep Rep. 2023; 5(4): 100667.
- Covut F, Kewan T, Perez O et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin and enoxaparin in ovarian vein thrombosis. Am J Ther. 2021; 28(2): e260-e263.
- Lenz CJ, Wysokinski WE, Henkin S et al. Ovarian vein thrombosis: incidence of recurrent venous thromboembolism and survival. Obstet Gynecol. 2017; 130(5): 1127-1135.
- Riat R, Gomez K. Addendum to guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites (Br. J. Haematol. 2012; 159: 28-38): use of direct oral anticoagulants. Br J Haematol. 2022; 198(1): 46-49.
- Riva N, Ageno W. Direct oral anticoagulants for unusual-site venous thromboembolism. Res Pract Thromb Haemost. 2021; 5(2): 265–277.
- Ross O, Pourmoussa A, Batech M, Sim JJ. Characteristics of patients diagnosed with renal vein thrombo-

sis and glomerulopathy: a case series. Int Urol Nephrol. 2017; 49(2): 285-293.
- Shatzel JJ, O'Donnell M, Olson SR et al. Venous Thrombosis in Unusual Sites: A practical review for the Hematologist. Eur J Haematol. 2019; 102(1): 53-62.
- Shi W, Dowell JD. Etiology and treatment of acute inferior vena cava thrombosis. Thromb Res. 2017; 149: 9-16.
- Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. N Engl J Med. 2005; 352(17):1791-1798.
- Valeriani E, Di Nisio M, Riva N et al. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. Blood. 2021; 137(9):1233-1240.
- Valeriani E, Di Nisio M, Riva N et al. Anticoagulant treatment for splanchnic vein thrombosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost. 2021;121: 867-876.

Hemofilia adquirida

Coordinadores:
Chuliber, Fernando
fernando.chuliber@hospitalitaliano.org.ar

Sánchez Luceros, Analía
sanchezluceros@gmail.com

Autores:
Altuna, Diana
Beligoy, Luis
Fassi, Daniel
Fondevila, Carlos
Gallo, María del Carmen
Giordano, Antonella
Giumelli, Carla
Goglid, Silvina
Maneyro, Alberto
Noya, Laila
Privitera, Verónica
Romero, María Lucila
Schwalb, Graciela
Villagra Iturre, Maximiliano
Wittmund, Laureana
Xavier, Luis

Declaración de conflictos de interés:
Fernando Chuliber declara haber recibido honorarios por parte de Novonordisk por concepto de conferencias en las que ha participado. Analía Sánchez Luceros declara haber recibido honorarios por parte de Novonordisk por concepto de actividad educativa en la que ha participado. Diana Altuna declara haber recibido honorarios por parte de Novonordisk por concepto de una actividad educativa. Luis Beligoy declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Pfizer, Pint Pharma y Roche por concepto de actividades educativas en las que ha participado. María Lucila Romero declara haber recibido honorarios por parte de Amgen, Pfizer, Bayer y Novonordisk por concepto de conferencias en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Introducción 391
Diagnóstico 391
Tratamiento 392
Pronóstico y seguimiento 394
Comentarios finales 395

Abreviaturas

FVIII:	Factor VIII
FIX:	Factor IX
TP:	Tiempo de protrombina
TTPa:	Tiempo de tromboplastina parcial activado
VWD:	Enfermedad de von Willebrand
AVWS:	Enfermedad de von Willebrand adquirida
rFVIIa:	Factor VII recombinante activado
aPCC:	Concentrado de complejo protrombínico activado
FVIIIa:	Factor VIII activado

Introducción

La hemofilia adquirida es una enfermedad hemorrágica potencialmente mortal y rara causada por autoanticuerpos neutralizantes -inhibidores- dirigidos al factor VIII (FVIII) que se presenta tanto en mujeres y hombres, de todas las edades, sin historia previa de sangrado. Un grupo de estudio ha estimado un discreto incremento en la incidencia a 6 casos por millón por año, posiblemente debido al mayor reconocimiento de la enfermedad. Se observan dos picos de incidencia, uno asociado al embarazo y otro en personas mayores de 60 años. La edad media al diagnóstico es 70 años.

Un 50% de los pacientes tienen enfermedades concomitantes, más frecuentemente autoinmunes y neoplasias. Alrededor de 5% de los casos ocurren en relación con el embarazo, generalmente post-parto.

Los autoanticuerpos en esta enfermedad, principalmente IgG1 e IgG4 (> 90% de los pacientes), son policlonales y reconocen epítopes en los dominios A2, A3 y C2 del FVIII, interfiriendo con su interacción con el FIX, fosfolípidos y VWF. La actividad residual del FVIII es < a 1% en más del 50% de los pacientes y < a 5% en el 75%.

Diagnóstico

En hemofilia adquirida son frecuentes las demoras diagnósticas. Existen varias explicaciones para que esto ocurra, y la baja sospecha diagnóstica es una de las de mayor peso. Por este motivo, es muy importante la difusión de la enfermedad y el entrenamiento de los profesionales de salud, en especial de los médicos clínicos, emergentólogos y generalistas, para su detección.

Manifestaciones clínicas

En hemofilia adquirida las manifestaciones hemorrágicas suelen ser espontáneas (70,3%) y severas (77,4%) según datos del registro europeo EACH2 (European Acquired Haemophilia Registry). Además, en ocasiones se arriba al diagnóstico por hemorragias secundarias a desafíos hemostáticos. En los distintos registros las hemorragias reportadas más frecuentes fueron las cutáneas, mucosas y las musculares. En menor medida, se registraron sangrados retroperitoneales, urinarios, digestivos y en SNC. En el registro español los sangrados más frecuentes fueron: muco-cutáneos (68,9%), musculares (31,1%), urinario (16,7%), digestivo (12,1%) y retroperitoneal (9,8%). En hemofilia adquirida los hematomas cutáneos extensos son característicos. La baja proporción de hemartrosis la diferencia de la hemofilia congénita.

Pruebas de laboratorio

El hallazgo de un TTPa prolongado aislado en un paciente sangrante es un rasgo distintivo de la hemofilia adquirida. La sensibilidad del TTPa es muy alta en esta patología y, habitualmente, la alteración es marcada. El TP no se altera por el efecto inhibidor del FVIII. En el gráfico 1 se detallan los pasos diagnósticos.

El paso crucial en el diagnóstico es la detección del inhibidor de FVIII mediante un ensayo de mezcla con plasma normal basal (mezcla inmediata) y luego de una incubación de dos horas a 37 °C (mezcla post-incubación). La incubación es esencial, debido a que el inhibidor de FVIII es tiempo y temperatura dependiente. El diagnóstico se basa en demostrar que la mezcla no corrige (efecto inhibidor) y que la no corrección se magnifica luego de la incubación. El diagnóstico se confirma con la titulación del inhibidor y la determinación del FVIII residual. Se recomienda la titulación del inhibidor con las técnicas Bethesda, Bethesda modificada (Nijmegen) o ELISA. En el registro español la mediana de título de inhibidor fue de 16 unidades bethesda (UB), con un RIC de 5,5-42,4. En hemofilia adquirida la disminución del FVIII es pronunciada. En el registro EACH2 se detectó una mediana de actividad de FVIII de 2% (RIC 1-5). La correlación entre el nivel residual de FVIII y las manifestaciones hemorrágicas no es buena debido a que la inhibición en hemofilia adquirida no es lineal (cinética tipo 2).

Estudios etiológicos

En alrededor de la mitad de los casos es posible detectar un agente etiológico. En las mujeres en edad fértil es indispensable descartar el embarazo. Los hallazgos clínicos son determinantes para guiar el estudio etiológico en los casos de hemofilia adquirida asociada a colagenopatías o neoplasias. Es de buena práctica realizar el rastreo oncológico recomendado para la edad.

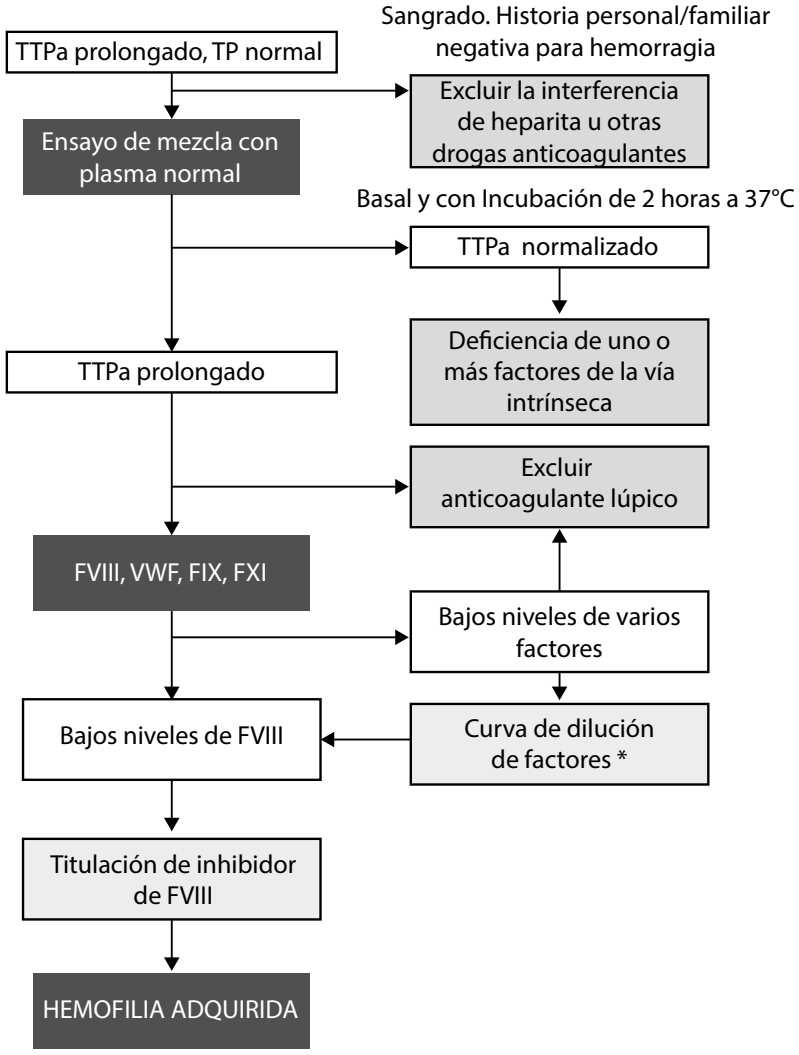
Diagnósticos diferenciales

En presencia de TTPa prolongado se deberá diferenciar desde el punto de vista clínico y de laboratorio: VWD, AVWS, hemofilia congénita, anticoagulante lúpico, presencia de heparina no fraccionada o enoxaparina.

Recomendación en diagnóstico

El estudio de la hemofilia adquirida debe iniciarse con la determinación de TTPa y el ensayo de mezcla con plasma normal (basal y con incubación de dos horas a 37°C). Recomendación **2A**
Para la confirmación diagnóstica de hemofilia adquirida se recomienda la determinación de la actividad del FVIII y la titulación del inhibidor por las técnicas de Bethesda, Bethesda modificado (Nijmegen) o ELISA. Recomendación **2A**

Gráfico 1. Diagnóstico de hemofilia adquirida



Adaptado de Coppola A y col. Blood Transfus. 2022

* Ante la presencia de niveles bajos de varios factores, las curvas de dilución del factor pueden ser útiles. La detección de curvas no paralelas en múltiples factores sugerirá la presencia de una interferencia. Por el contrario, curvas de dilución paralelas con niveles bajos de factor VIII acercará el diagnóstico de hemofilia adquirida (si es que previamente se descartó deficiencia mediante ensayo con plasma normal)

Tratamiento

El tratamiento de la hemofilia adquirida cuenta con dos pilares: la terapia hemostática y la erradicación del inhibidor

Tratamiento hemostático

El estándar de tratamiento para los pacientes que presentan hemorragias con significado clínico son los agentes *bypasseantes*: el rFVIIa y los aPCC. La decisión de inicio de terapia hemostática es clínica y no depende de los niveles de FVIII o títulos del inhibidor. Cuando está indicado, el agente *bypasseante* se debe iniciar de forma urgente. Las dosis sugeridas son de 90 ug/kg de rFVIIa cada 2-3 horas inicialmente, y 50-100 UI/kg cada 8-12 horas de aPCC (máximo 200 UI/kg/día). La baja incidencia y heterogeneidad de la enfermedad dificulta la obtención de evidencia de calidad sobre la existencia de ventajas o beneficios de uno sobre otro. Hasta el momento, la recomendación de los agentes *bypasseantes* se basa en datos de registros y series de casos (con datos analizados en meta-análisis), y en la opinión de expertos. La eficacia en el control del sangrado es superior al 90% según la información disponible. Se sugiere mantener el tratamiento hasta alcanzar el control del sangrado. Usualmente serán 24 a 72 hs. Algunos sitios donde el sangrado sea particularmente peligroso (SNC, piso de boca, retroperitoneo) pueden ameritar un tratamiento más prologado. Las dosis de los agentes *bypasseantes* pueden espaciarse respecto a la dosis inicial conforme a la evolución del paciente. Los agentes *bypasseantes* aumentan el riesgo de trombosis venosas y arteriales. No hay estudios que hayan comparado ambos agentes.

Para el manejo inicial, en ausencia de disponibilidad de alguno de los agentes *bypasseantes*, se han usado otros tratamientos. La respuesta a la desmopresina es pobre. Los concentrados de FVIII son menos efectivos que los agentes *bypasseantes*. Los pacientes con un título de inhibidor menor a 5 UB pueden ser tratados con altas dosis de concentrado de FVIII (bolo de 200-300 UI seguido de infusión continua de 4-14 UI/kg/día). Los antifibrinolíticos (ácido tranexámico y épsilon-aminocaproico) pueden utilizarse combinados a otras terapias en los pacientes con sangrado de mucosas o como agentes únicos si los sangrados de mucosas son menores.

Recomendaciones sobre terapia hemostática

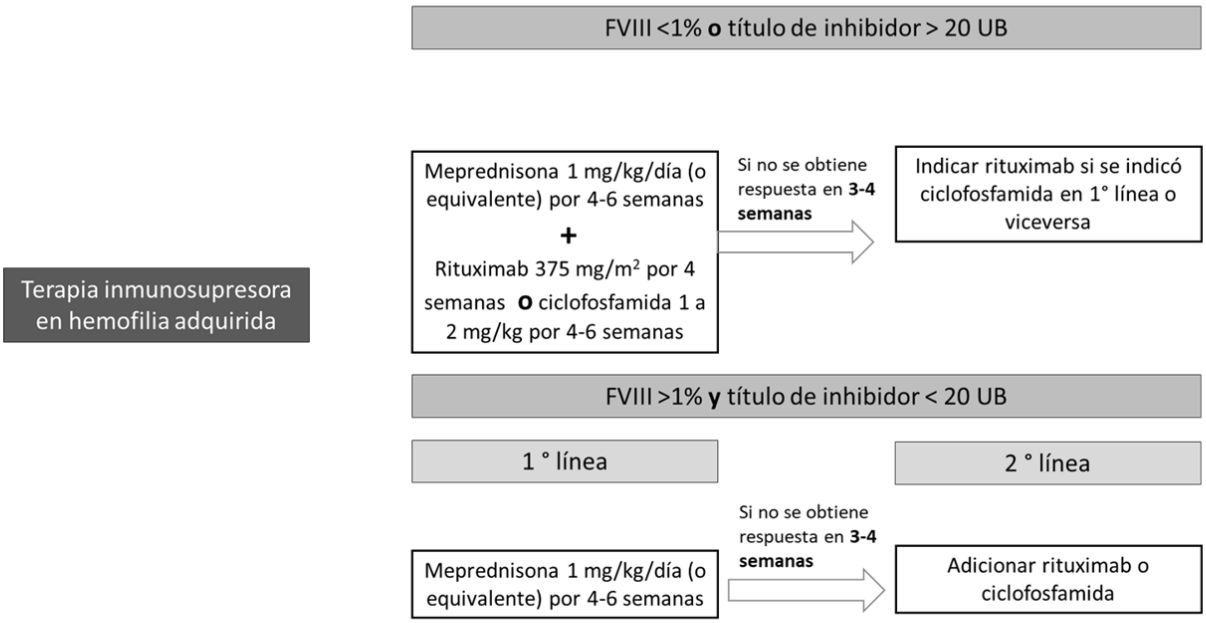
Iniciar terapia hemostática de forma urgente si el sangrado tiene significado clínico. Recomendación **2A**
Los agentes *bypasseantes* son de primera elección en hemofilia adquirida. Recomendación **2A**
Evitar en lo posible los procedimientos invasivos mayores o cirugías. En caso de ser necesario, es mandatorio realizar terapia hemostática. Recomendación **2A**
Los antifibrinolíticos pueden ser de utilidad, especialmente en los pacientes con sangrado en mucosas. Evitar su uso en hematuria. **2A**

Terapia de erradicación del inhibidor

Todos los pacientes con hemofilia adquirida deben recibir inmunosupresión como terapia de erradicación. En el gráfico 2 se muestra la propuesta de manejo de las Recomendaciones Internacionales de 2020 considerando los niveles de FVIII y de título de inhibidor. Es muy relevante evaluar cada caso en particular considerando la fragilidad del paciente debido a la alta proporción de pacientes añosos y los efectos adversos de las terapias. Esta consideración tiene en cuenta la morbi-mortalidad asociada a las consecuencias de la inmunosupresión. En los pacientes añosos y/o frágiles considerar realizar monoterapia con corticoides independientemente de los niveles de FVIII e inhibidor. La hemofilia adquirida asociada al embarazo en ocasiones resuelve sin terapia de erradicación. En el embarazo/lactancia los fármacos más seguros son los corticoides. En la mayoría de los casos se utilizan como monoterapia. Se debe evitar la ciclofosfamida. Rituximab, azatioprina o ciclosporina debe utilizarse con mucha precaución.

Las terapias de tercera línea no están bien establecidas. Micofenolato, tacrolimus y azatioprina son opciones. El tratamiento de la causa desencadenante de hemofilia adquirida, cuando está presente, es de vital importancia para el control de la enfermedad.

Gráfico 2. Terapia inmunosupresora de 1ª y 2ª línea



Adaptado de Tiede A, y col. Haematologica. 2020

Recomendaciones sobre terapia inmunosupresora

Se recomienda inmunosupresión en todos los pacientes con hemofilia adquirida. Se sugiere precaución en los pacientes frágiles. Recomendación **2A**
Se recomienda terapia de 1° línea combinada (corticoides + ciclofosfamida o rituximab) si el FVIII < 1% o el inhibidor > 20 UB. Recomendación **2A**
Se recomienda monoterapia con corticoides si el FVIII > 1% y el inhibidor < 20 UB. Recomendación **2A**
No se recomienda inmunoglobulina G EV. Recomendación **2A**

Tratamiento hemostático de rescate en el paciente no respondedor

El emicizumab, un anticuerpo monoclonal biespecífico que imita la función procoagulante FVIIIa al unirse al factor IX activado y al factor X, está autorizado por la ANMAT para profilaxis de sangrado en pacientes con hemofilia A congénita con y sin inhibidores. Más recientemente, varios reportes han descripto el uso fuera de prospecto en pacientes con hemofilia adquirida.

Aunque sin recomendaciones precisas, se ha usado en hemofilia adquirida para profilaxis o tratamiento de hemorragias recurrentes en pacientes con mala respuesta a la terapia de erradicación del inhibidor debido a sus ventajas farmacocinéticas. También se la ha utilizado en pacientes con sangrado sin respuesta adecuada con agentes *bypasseantes*. Emicizumab incrementa el riesgo de trombosis. Por tal razón, los niveles endógenos de FVIII deben ser monitoreados con métodos específicos y la terapia debe suspenderse cuando se alcance el 50%.

El susoctocog alfa (FVIII porcino recombinante) es una alternativa en la terapia hemostática aunque no está disponible en Argentina.

Pronóstico y seguimiento

La hemofilia adquirida es una enfermedad con una alta mortalidad. En el registro EACH2 el 67,9% de los pacientes incluidos permanecían vivos al final del seguimiento. Del total de los pacientes, el 6,4% fallecieron por hemofilia adquirida, la mitad de los casos por sangrado fatal y la otra mitad por complicaciones de la inmunosupresión.

Respecto al control de sangrado, en el registro EACH2 la demora en el diagnóstico fue el único factor de pobre respuesta al tratamiento hemostático. El advenimiento de los tratamientos *bypasseantes*, al limitar la

mortalidad por sangrado, ha permitido mejorar la sobrevida inicial, permitiendo observar que, a pesar de que la mortalidad por sangrado en los registros recientes es menor, la asociada a infecciones secundarias a inmunosupresión se ha transformado en un factor decisivo en las decisiones de tratamiento.
En el registro EACH2 los predictores de mortalidad fueron: edad avanzada, hemoglobina baja al diagnóstico, enfermedad maligna y falla a la terapia inmunosupresora.
La tasa de remisión completa (RC), definida con un nivel de FVIII >50% e inhibidor indetectable, oscila entre el 72 y el 84% según los distintos registros. Los niveles de FVIII y de inhibidor son factores predictores de RC.
La tasa de recaída luego de RC no es alta en los reportes: 7% en el registro español y 18 % en el registro europeo. En el primero de ellos, la mediana a la recaída fue de 13 meses (RIC 2-32)
Inicialmente, el control más relevante es el clínico, ya que el cese del sangrado es el objetivo primordial, y los niveles residuales de FVIII no tienen buena correlación con el sangrado. En las primeras 6 semanas de tratamiento se sugiere que se realicen al menos dos determinaciones de FVIII por semana en los pacientes internados y una en los ambulatorios. La titulación de inhibidor debe realizarse de acuerdo a la disponibilidad, pero es indispensable para definir la RC y relevante ante la modificación de los esquemas de inmunosupresión o sospecha de recaída. Luego de alcanzar la RC, se recomienda un monitoreo mensual de FVIII por 3 meses, luego cada 2-3 meses hasta cumplir el año, para luego seguir el monitoreo cada 6 meses.

Comentarios finales

- El diagnóstico temprano es crucial. Para ello es indispensable tener presente la hemofilia adquirida como causa de sangrado y difundir su conocimiento entre los profesionales de la salud.
- La hemofilia adquirida tiene un alto riesgo de moribi-mortalidad por sangrado. El control de la hemorragia es un objetivo primordial
- Erradicar el inhibidor en todos los pacientes. La biterapia aporta beneficio con títulos altos de inhibidor
- Minimizar injurias y maniobras invasivas. Evitar aspirina y AINES
- Investigar patología subyacente.

Bibliografía

- Kessler CM, Knöbl P. Acquired haemophilia: an overview for clinical practice. Eur J Haematol. 2015;81:36-44.
- Franchini M, Marano G, Cruciani M y col. Advances in managing rare acquired bleeding disorders. Expert Rev Hematol. 2020;13:599-06.
- Tiede A, Wahler S. The rising incidence of acquired haemophilia A in Germany. Haemophilia. 2021;27:e466-68.
- Knoebl P, Marco P, Baudo F y col. EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). J Thromb Haemost. 2012;10:622-31.
- Collins P, Baudo F, Knoebl P y col. EACH2 registry collaborators. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). Blood. 2012;120:47-55.
- Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A y col. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. Blood. 2012;120:39-46.
- Arias M. Actualización en diagnóstico inhibidor de factor VIII. Hematología. 2016;20:174-79.
- Mingot-Castellano ME, Pardos-Gea J, Haya S y col. Management of acquired hemophilia A: results from the Spanish registry. Blood Adv. 2021;.5:3821-29.
- Sun B, Xue F, Feng Y y col. Outcome of CARE: a 6-year national registry of acquired haemophilia A in China. Br J Haematol. 2019;187:653-65.
- Pardos-Gea J, Fernández-Díaz N, Parra R y col. Diagnostic delay in acquired haemophilia: Analysis of causes and consequences in a 20-year Spanish cohort. Haemophilia. 2018;24:e163-66.
- Tiede A, Collins P, Knoebl P y col. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. Haematologica. 2020;105:1791-01.

- Coppola A, Franchini M, Tripodi A y col. Acquired haemophilia A: Italian Consensus Recommendations on diagnosis, general management and treatment of bleeding. Blood Transfus. 2022;20:245-62.
- Zeng Y, Zhou R, Duan X, Long D. Rituximab for eradicating inhibitors in people with acquired haemophilia A. Cochrane Database Syst Rev. 2016;7:CD011907.
- Pasca S, Zanon E, Mannucci PM, Peyvandi F. Emicizumab in acquired hemophilia A: pros and cons of a new approach to the prevention and treatment of bleeding. Blood Transfus. 2023 Feb 7. Epub ahead of print.
- Chuliber F, Sánchez Luceros A, Romero ML y col. Acquired Hemophilia in Argentina: A Multicentric Study [abstract]. Res Pract Thromb Haemost. 2020;4 (Suppl 1).

Leucemias agudas

Coordinadoras:
Navickas, Alicia
alicia.navickas@hospitalelcruce.org

Rivas, María Marta
mrivas@cas.austral.edu.ar

Autores:
Agriello, Evangelina
Belli, Carolina
Cazap, Nicolás
Cranco, Santiago
Dick, Hernán
Fernández,Isolda
Ferrari, Luciana
Funes, María Eugenia
Giménez Conca, Alberto
Gómez, Mariela
González, Jacqueline
Lang, Cecilia
Maymo, Daniela
Mela Osorio, María José
Moirano, María Mercedes
Paganini, María Inés
Pereira, Mariana
Ramirez, Roxana
Rapan, Leticia
Rey, Irene
Suero, Alejandro
Wolheim, Diego

Declaración de conflictos de interés:
María Marta Rivas declara haber recibido honorarios por parte de Amgen, Pfizer y BMS por conceptos de conferencias y de Pfizer por asesorías en las que ha participado. Nicolás Cazap declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, Servier y Varifarma por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado y por parte de Astellas y Amgen por concepto de asesorías. Isolda Fernández declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, BMS, Astellas Pharma, Novartis y Pfizer por conferencias en las que ha participado. Luciana Ferrari declara haber recibido honorarios por parte de Amgen, Pfizer y Servier por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. María Eugenia Funes declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie por concepto de conferencias en las que ha participado. Alberto Giménez Conca declara haber recibido honorarios por parte de Pfizer, Amgen y Abbvie por concepto de conferencias y/o asesorías en las que ha participado. María José Mela Osorio declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, Astellas y Bristol por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías en las que ha participado. Leticia Rapan declara haber recibido honorarios por parte de AstraZeneca por concepto de actividad educativa en la que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Leucemia linfoblástica aguda 399
Linfoma linfoblástico.....425
Leucemia mieloide aguda 431
Leucemia promielocítica aguda 457
Situaciones especiales.....464

Las categorías de evidencia y consenso de esta guía son, en su mayoría, categoría 2ª y 1.

Leucemia linfoblástica aguda

6MTP: 6-mercaptopurina.
AD altas dosis.
AloTCPH: trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.
AutoTCPH: autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
AraC: citarabina.
AYA: adolescentes y adultos jóvenes.
BMO: biopsia de médula ósea.
CFM: citometría de flujo multiparamétrica.
CID: coagulación intravascular diseminada.
CTG: estudio citogenético.
DNR: daunorrubicina.
ERM: enfermedad residual medible
FISH: inmunofluorescencia in situ.
GO: gemtuzumab ozogamicin.
IDA: idarrubicina.
IT: intratecal.
ITK: inhibidores de tirosina kinasa.
LA: leucemias agudas.
LCR: líquido céfalo raquídeo.
LLA: leucemia linfoblástica aguda.
LLB: linfoma linfoblástico.
LMA: leucemia mieloblástica.
LMC: leucemia mieloide crónica.
MC: malformaciones congénitas.
MO: médula ósea.
MPAL: leucemias de linaje ambiguo.
MTT: mitoxantrona.
MTX: metotrexato.
NOS: no especificado de otra manera.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
PAMO: punción aspiración de médula ósea.
Ph-: Philadelphia negativa.
Ph+: Philadelphia positiva.
PL: punción lumbar.
PS: performance status.
QT: quimioterapia.
RC: remisión completa.
RC1: primera remisión completa.
RCi: respuesta incompleta.
RIC: condicionamiento de intensidad reducida.
RMC: respuesta molecular completa.
RMM: respuesta molecular mayor.
RMN: resonancia magnética nuclear.
Rmol: remisión molecular.
RT-PCR: reacción de la polimerasa cualitativa.
qRT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa.
RR: riesgo de recaída.
R/R: recaído/refractario.
RT: radioterapia.
Rx: radiografía.
SDC: síndrome de diferenciación celular.
SG: supervivencia global.

SLC: síndrome de liberación de citoquinas.
SLE: supervivencia libre de eventos.
SLL: supervivencia libre de leucemia.
SLP: supervivencia libre de progresión.
SLR: supervivencia libre de recaída.
SLT: síndrome de lisis tumoral.
SNC: sistema nervioso central.
SP: sangre periférica.
TAC: tomografía axial computada.
TMCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
VO: vía oral.

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 han alcanzado cifras muy favorables de alrededor del 90% en comparación a datos históricos en adultos del 30-40%. Sin embargo, en los últimos años con la utilización de protocolos tipo pediátricos en adolescentes y adultos jóvenes (AYA 15-39/40 años), han mejorado las sobrevidas llegando al 75% a 2-5 años con algunos protocolos de tratamiento.

Tabla1. Clasificación OMS. Revisión 2022 de leucemias agudas linfoblástica

OMS 5ta edición 2022	**OMS 4ta edición 2016**
Leucemia/Linfoma linfoblástico B tipo NOS	Sin cambios
Leucemia /Linfoma linfoblástico B con alta hiperdiploidía	Leucemia/Linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con hipodiploidía	Sin cambios
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con iAMP21	Sin cambios
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con fusión *BCR::ABL1*	Leucemia/linfoma linfoblástico B con *t(9:22)(q34;q11.2); BCR-ABL1*
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con características *BCR::ABL1* símil	Leucemia/Linfoma linfoblástico B, *BCR-ABL1 símil*
Leucemia/ Linfoma linfoblástico B con rearreglo de KMT2A	Leucemia/Linfoma linfoblástico B con *t(v;11q23.3); KMT2A rearreglado*
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con fusión *ETV6::RUNX1*	Leucemia/Linfoma linfoblástico B con *t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1*
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con características *ETV6::RUNX1Símil*	No incluido
Leucemia/Linfoma Linfoblástico B con fusión *TCF3::PBX1*	Leucemia/Linfoma linfoblástico B con *t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1*
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con fusión *IGH::IL3*	Leucemia/Linfoma linfoblástico B *t(5;14)(q31.1;q32.1); IGH/IL3*
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con fusión *TCF3::HLF*	No incluido
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con otras anomalías genéticas no definidas	Sin cambios
Leucemia/linfoma linfoblástico T, NOS	Leucemia/linfoma linfoblástico T

Leucemia/Linfoma linfoblástico precursor temprano T	Leucemia/Linfoma linfoblástico Early T
Entidad eliminada	Leucemia/Linfoma linfoblástico NK

Cuadro modificado de la 5ta edición de la OMS de leucemias agudas

Tabla 2. Clasificación ICC 2022 de leucemias agudas

Leucemia linfoblástica aguda B (LLA B)	Leucemia linfoblástica T (LLA T)
LLA B con anomalías genéticas recurrentes	LLA precursor temprano T con activación de BCL11B
LLa B con t(9-22) (q34.1;q11.2) / BCR -ABL: - Con compromiso sólo linfoide - Con compromiso multilinaje	LLA T precursor temprano NOS
LLA B con t(v;11q23) /KMT2A rearreglado	LLA T NOS
LLA B con t(12;21) (p13.2;q22.1)/ETV6::RUNX1	Entidades provisorias de LLA T (con alteraciones diferentes a el rearreglo de BCL11B) - BCL11B activado - TALI1/2R - TLX1-R - TLX3-R - LMO1/2-R - NKX 2-R - SP11-R - BHL-H, OTRAS.
LLA B hiperdiploide	Entidad provisoria: LLA NK
LLA B con hiperdiploidía baja	
LLA B casi haploide	
LLA B con t(5;14) (q31.1;q32.3)/IL3::IGH	
LLA B con t(1;19)(q23.3;p13.3)/TCF3::PBX1	
LLA B BCR - ABL1 Símil: - Rearreglos tipo ABL1 - Activación JAK -STAT - NOS	
LLA B con iAMP21	
LLA B con reordenamiento del MYC	
LLA B con reordenamiento de DUX4	
LLA B con reordenamiento de MEF2D	
LLA B con reordenamiento de ZNF384	
LLA B con reordenamiento de NUTM1	
LLA B con reordenamiento de HLF	
LLA B con UBTF:ATXN7L3/PAN3,CDX2 (“CDX2/UBTF”)	
LLA B con IKZF1 N159Y	
LLA B con PAX5 P80R	
Entidades provisorias de LLA B con: ETV6::RUNX1-símil Con PAX5 alterado Con mutación ZEB2 (p.H1038R) / IGH::CEBPE ZNF384-símil KMT2A-símil	

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, cloroacetoesterasa 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, hibridación fluorescente 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 abdómino-pelviana y testicular:** según semiología.
  - **Ecocardiograma:** fracción eyección ventricular izquierda.
  - **TAC/Resonancia magnética (RMN) cerebro:** en caso de signos-síntomas neurológicos, con LCR positivo considerar realizar.
  - **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

El recuento de blastos en MO o SP requerido para el diagnóstico es >20% (OMS 2022).

II. Caracterización inmunofenotípica y genética

La caracterización del perfil biológico de la leucemia es fundamental para el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad, y debe ser determinada al momento del diagnóstico. Por esta razón es indispensable disponer de muestras de MO y/o SP con EDTA y heparina para la realización de todas las técnicas requeridas en esta instancia (ver figura 1).

Figura 1. Técnicas de estudio y optimización de la muestra



a)Inmunofenotipo en SP o MO por citometría de flujo multiparamétrica (CFM). Permite definir el linaje celular comprometido al diagnóstico y, posteriormente, es una de las técnicas más usadas para la detección y cuantificación de enfermedad residual medible (ERM).
Se utilizan combinaciones de anticuerpos monoclonales que identifican proteínas evaluadas en simultáneo en citómetros de flujo de >8 colores (fluorescencias) (Tabla 2). En todos los casos de LLA B se sugiere evaluar expresión de CRLF2 al diagnóstico para tamizaje de fenotipo asociado a genotipo Phi símil.

Tabla 2.1. Panel inicial (Euroflow) Leucemias

CyMPO	CyCD79a	CD34	CD19	CD7	mCD3	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 BCD19(+) CD22(+) CD79a(+)HLA-DR(+)	ProB	CD10(-), CD34(++), CD20(-), TdT (++), CD38(++), CD81(++)	NG2,(7.1),CD15 CD65, índice ADN	t(v;11q23.3)/ rearreglos deKM-T2A(MLL)
	Común	CD10(+++), CD34(++), CD20(-/+) Cadena μ (-), TdT (++), CD38(++), CD81(++)	CD58, CD123, CD66c, CD11b, CD9, CD13, CD33, CD52, CD24, CD21, índice ADN	t(9;22)(q34.1; q11.2)/ BCR::ABL1; t(12;21)(p13.2; q22.1)/ ETV6::RUNX1; Hiperdiploide Hipodiploide
	PreB	CD10(+) CD34(-) CD20(+), cadena μ + TdT++ CD38(++), CD81(++)	CD58, CD123, CD66c, CD38, CD81, CD11b, CD9, CD13, CD332 CD24, CD21, índice ADN	t(1;19)(q23; p13.3)/ TCF3::PBX1/ TCF3::HLF
Madura B (ver sección linfomas)	CD20(++) TdT (-) CD10(+) CD34(-) K (+) o λ (+),CD38(++), CD81(++)		CD43, CD95, IGM,	Rearreglos de MYC t(8;14), t(2;8), t(8;22)

Tabla 4. Clasificación inmunológica de las neoplasias de linfoblastos T

LíneaT	Estadío	Expresión fenotípica	Considerar
Precursor T CD7(++) CD3c (+) CD3m (-/+) débil	Pro T (T I)	CD2(-), CD5(-), CD8(-), CD4(-),TDT(++), CD34(+/-)	CD44, CD127, CD10,C-D45RA, 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/oC-D8(+),CD1a(-),mCD3(-)	
	Intermedia o cortical T (TIII)	CD1a (+), CD34(-), CD4(+), CD8(+), CD3m (+)	
Madura T (TIV) CD7(++) CD3c(+) CD3m(+)	Madura T	CD3m (+), CD1a (-), TCRαβ (+) oTCRγδ (+)	

Ploidía: es el estudio del índice de ADN por citometría de flujo, que permite clasificar a los pacientes en los siguientes grupos con implicancia pronóstica:

- <0,8: menos de 44 cromosomas (hipodiploidía, incluye haploides)
- 1: dotación diploide, 46 cromosomas
- 1-1,09: entre 47-50 cromosomas (hiperdiploidía baja)
- 1,10-1,44: entre 51-67 cromosomas (hiperdiploidía alta)
- >1,44: mayor a 67 cromosomas, incluye triploides y tetraploides.

En aquellos casos en los que se haya detectado una hiperdiploidía alta, 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).

a) Perfil citogenético-molecular

La determinación del perfil genético es indispensable para la estratificación de riesgo, lo que determina además la conducta terapéutica. También permite en el caso de ciertas anomalías, que sean utilizadas para el seguimiento de la ERM. En la tabla 5 se presentan las principales recomendaciones para el estudio de pacientes con LLA B y T al diagnóstico. Con fines prácticos la figura2 muestra algoritmo sugerido para guiar el estudio de la LLAB. Además, las alteraciones citogenéticas y moleculares en muchas oportunidades, tienen correlato con el inmunofenotipo y con la edad. Tabla 6.

Tabla 5. Estudios citogenéticos/moleculares en LLA B y T.

Recomendaciones LLA-B	
Estudio citogenético con bandeo G	
Estudios moleculares Mandatorios (FISH/RT-PCR)	RearregloBCR::ABL1 (FISH detecta todos los transcriptos, por RT-PCR considerar estudio de isoformas p190 y p210). Identificación del transcripto (p190 o p210) para el seguimiento de la ERM.
	Rearreglos del gen KMT2A (MLL)*.
	Rearreglos del gen CRLF2 cuando hay expresión de CRLF2 por citometría de flujo¶.
Estudios moleculares Opcionales (FISH/RT-PCR)	Rearreglo TCF3::HLF o rearreglos del gen TCF3 (E2A)(detecta TCF3::HLF y TCF3::PBX1) #. Imperativo en pediatría.
	Rearreglo ETV6::RUNX1. Imperativo en pediatría. Permite evaluar iAMP21 (amplificación es del gen RUNX1).
	Rearreglos del gen IGH (RearregloIL3::IGH en LLA B con hipereosinofilia).

Perfil Ph *símil* **(FISH/RT-PCR MLPA)**	Rearreglos de genes de fusión que involucran a CRLF2, ABL1, ABL2, PDGFRB, PDGFRA y JAK2. Evaluación de mutaciones que involucran a: FLT3, IL7R,SH2B3, JAK1, JAK3 y JAK2 (en combinación con genes de fusión de CRLF2).
De no poder llevar a cabo estos estudios al diagnóstico tener especial consideración en aquellos pacientes que no respondan al tratamiento inicial o que recaigan tempranamente.	
Estudios moleculares opcionales (Secuenciación)	Mutaciones de TP53: considerar especialmente en LLA hipodiploides, recaídas o con rearreglos del gen MYC.
RECOMENDACIONES LLA-T	
Estudio citogenético con bandeo G	
Estudios moleculares imperativos (FISH/RT-PCR)	Rearreglo BCR::ABL1 (FISH detecta todos los transcriptos, por RT-PCR considerar estudio de isoformas p190 y p210). Identificación del transcripto (p190 o p210) para el seguimiento de la ERM.
	Rearreglo SIL::TAL1 (permite el seguimiento de la ERM)
Estudios moleculares opcionales (Secuenciación)	Mutaciones de TP53: considerar especialmente en LLA hipodiploides y recaídas.

** asociado a LLA pro-B*

#asociado a LLA pre-B, mandatorio en pediatría.

¶si la expresión de CRLF2 es negativa por citometría de flujo se descarta la presencia de rearreglos del gen

Figura 2. Algoritmo sugerido para el estudio genético/molecular en LLA B

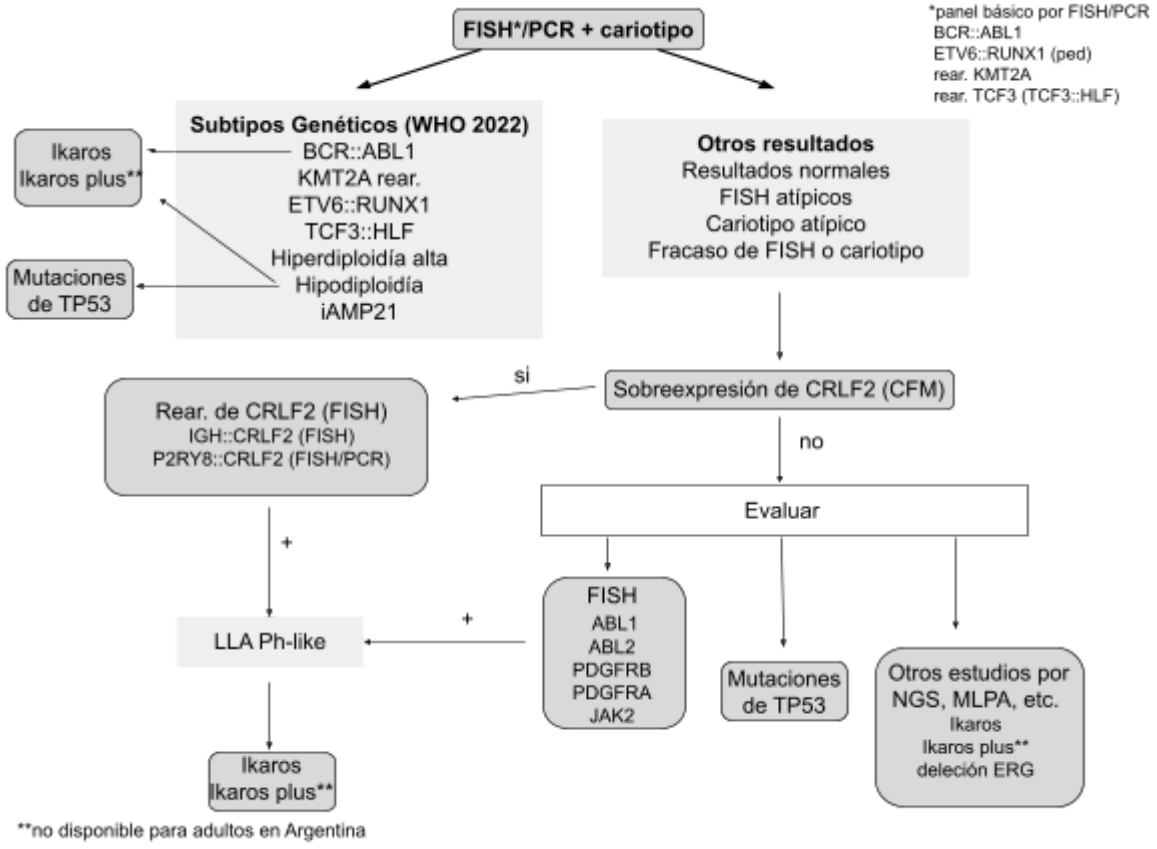


Tabla 6. Alteraciones citogenéticas y/o moleculares: correlato con inmunofenotipo, edad y pronóstico.

Riesgo	Citogenético	Rearreglo genético	Linaje LLA	Frecuencia en adultos	Frecuencia en niños
Bajo	Hiperdiploidía alta (51-65 cr)	-	B	7%	25%
	t(12;21)(p13;q22) (críptica)	ETV6::RUNX1	B común, pre-B	2%	22%
	t(1;7)(p32;q35) y t(1;14)(p32;q11),y deleción intersticial de1p32	Desregulación del gen TAL1	T	12%	7%
Bajo/ Intermedio	t(1;19)(q23;p13.3)	TCF3::PBX1	Pre-B	3%	6%
Alto	Hipodiploidía (<44cr), hipodiploidía baja (30-39 cr)	-	B	2%	1%
	Cariotipos casi triploides (60-68 cr)	-	B	Aumenta con la edad	
	Cariotipos complejos (≥5 alteraciones cr)	-	B	Aumenta con la edad	
	t(9;22)(q34.1;q11.2)	BCR::ABL1	B (raro T)	25%	2%-4%
	t(4;11)(q21;q23.3) y otros rearreglos del 1q23	KMT2A (MLL)	Pro-B (raroT)	8%	5% (80% en < de 1 año)
	t(5;14)(q31;q32)	IL3::IGH	B (con eosinofilia)	<1%	<1%
	Alt. del brazo largo del cromosoma 21	iAMP21 (amplificación es de RUNX1)	B común, pre-B	<1%	2%(~9años)
	t(17;19)(q22;p13)	TCF3::HLF	Pre-B	<1%	<1%
	---	Ph-símil (BCR::ABL1-símil) CRLF2, ABL1,ABL2,PDGFRB, PDGFRA,JAK	B	10%-30% (25% en AYA)	5-10%
	Alteraciones en 17p	Mutaciones de TP53	B y T	15% en B y 7% en T (91% en hipodiploides, rMYC y recaídas)	2-3% (30-40% en recaídas)
	t(5;14)(q35;q32)	TLX3::BCL11B	T	1%	3%

Importante: considerar, siempre que sea posible, la posibilidad de conservar muestra para estudios moleculares adicionales.

LLA en adultos

A- Factores de RIESGO ALTO (AR) 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 (Tabla 6) .
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).

B- Tratamiento

Se utilizan tratamientos basados en esquemas tipo BFM o el esquema Hyper CVAD-ADMTX-AraC **(Tabla7).**

Tabla 7. Enfoque terapéutico en LLA Ph (-)

LLA Ph (-)	15-39/40años(AYA)		Poliquimioterapia (poliQT) intensiva * • BFM • Hyper-CVAD
	≥ 40	≤ 60/65 o sin comorbilidades (apto)	Poli QT intensiva* • BFM • Hyper-CVAD
		> 60/65 y/o con comorbilidades severas (no apto)	Poli QT/ tratamiento NO intensivo • Vincristina + prednisona • Prednisona, vincristina, metotrexato, y 6-MP (POMP) • Regímenes basado en BFM • Mini HyperCVAD • HyperCVAD con dosis reducida ARAC 1 g/m²

**Evaluar AloTCHP en pacientes con donantes y LLA alto riesgo citogenético, hiperleucocitarios o ERM positivo*

Iniciar estudio HLA tempranamente
Conocer tempranamente si el paciente cuenta con donante histoidéntico.

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 (esquemas tipo BFM) 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.

Los pacientes sin factores de mal pronóstico se definen como riesgo estándar (RS) y generalmente se excluyen de la intensificación y del tratamiento con Alo TCPH alogénico en la primera RC. Este último procedimiento se reserva a los casos pertenecientes al grupo AR, según la definición de riesgo adoptada por cada protocolo de tratamiento y grupo de estudio (ver tabla 2), para superar la alta probabilidad de recidiva asociada a la quimioterapia sola. Sin embargo, según el diseño exacto del protocolo, los pacientes AYA seleccionados con características intermedias/AR pueden tratarse con quimioterapia intensiva más regímenes de mantenimiento sin alo TCPH alogénico en la primera RC.

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 (PETHEMA964, GRAALL2003/5, DFCI-01-175, DFCI-00-01, CCG18817, CALGB10403, GMALL 07/03, GATLA LLA2020).
En las leucemias ph símil, aunque todavía no existe ningún tratamiento específico aprobado, determinadas alteraciones podrían ser utilizadas como blancos moleculares. En este aspecto, se pueden subdividir en tres subgrupos: 1) aberraciones que provocan desregulación de quinasas (PDGFRB, ABL1, ABL2, CSF1R) que podrían responder a los inhibidores de tirosina quinasas (ITK); 2) aberraciones o mutaciones en los receptores de citoquinas que activan la vía JAK/STAT (rCRLF2, EPOR, JAK, RAS) que podrían responder a inhibidores de JAK; y 3) alteraciones que podrían responder a otros inhibidores como anti FLT3.

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 poliquimoterapia (poliQT) basados con esquemas de inducción con 4 o 5 drogas seguidos de intensificación con poliquimioterapia (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 se caracterizan por tener alta incidencia de factores genéticos y moleculares de mal pronóstico, mala tolerancia a la quimioterapia con menor probabilidad de obtener RC (14-40%) SG a 3 años de 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 uso de protocolos clásicos de quimioterapia intensiva mostró tasas bajas de RC (40 -81%) con tasas altas de mortalidad temprana (23%) y corta SG (3-29 meses)
El empleo de esquemas de 1ª línea diseñados para este grupo etario 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 mejor tolerada, permitiendo la incorporación de asparaginasa, MTX y Ara-C en consolidación, aunque los resultados en sobrevida a largo plazo continúan siendo pobres.
La incorporación de anticuerpos conjugados o biespecíficos en estudios fase 2 (inotuzumab/ blinatumumab) como monodroga o asociados a esquemas de quimioterapia de baja intensidad en primera línea (INO/minihyperCVAD/Blina/ INITIAL 1/ SWOG1318/EWALL INO), mejoraron los resultados históricos con baja toxicidad y buena tolerancia, abriendo una posible estrategia terapéutica libre de quimioterapia o asociados a QT de baja intensidad para este grupo. Estas estrategias no se encuentran aprobadas en la Argentina.

Esta subcomisión recomienda el uso de protocolos tipo BFM modificados para adultos añosos con dosis reducidas de antraciclinas, evitar dosis de asparaginasa en inducción. Otra opción de esquema terapéutico es el miniHyperCVAD.

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, con pronóstico adverso dado por la presencia de la traslocación (9;22) con el reordenamiento bcr-abl. 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, coexpresión de marcadores mieloides, leucocitosis y compromiso del SNC.

De acuerdo al punto de ruptura del gen BCR pueden presentarse distintas isoformas: p190 (m-bcr) en 70% de los casos y p210 (M-bcr) el 30% restante. Otras isoformas son casos muy raros. Es importante la identificación del trascripto al diagnóstico para evaluar la EMR posteriormente.

Es muy frecuente la presencia de deleciones de IKZF1, asociadas inicialmente con mal pronóstico. Sin embargo, actualmente se sabe que es la presencia de las alteraciones denominadas IKZF1plus (IKZF1 + otras deleciones de CDKN2A/B y/o PAX5 u otras) las que conllevan un peor pronóstico, con mayor riesgo de recaída.

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 a las tres primeras, con pronóstico desfavorable.

Las respuestas al tratamiento de la LLA Ph+ han cambiado considerablemente en los últimos 10 años. La incorporación de los ITK, ha mejorado drásticamente las sobrevidas. En adultos, el agregado de imatinib al esquema HiperCVAD o esquemas tipo BFM, logran tasas de RC del 93% y SG a 5 años de 43%. Posteriormente, los resultados a largo plazo y la penetrancia a SNC con tratamientos de QT + dasatinib parecen ser mejores (SG a 3 años de 69%) que aquéllos con imatinib. Sin embargo, en adultos, no existen trabajos prospectivos comparativos entre ambas drogas. El MDACC, con la combinación de ponatinib e HyperCVAD, ha reportado SLE y SG a 5 años de 68 y 75% y aún mejores resultados se han visto con el protocolo español PONALFIL (ponatinib + esquema tipo BFM y AloTCPH en 1° línea) con SLE y SG a 3 años de 70 y 97% respectivamente. En Argentina el uso de ponatinib en primera línea no se encuentra aprobado (a excepción de crisis blásticas linfoides o cualquier LLA T315I+).

El AloTCPH sigue siendo indicación de consolidación en primera línea. Sin embargo, se discute en algún subgrupo de pacientes con buena respuesta (remisión molecular completa a 3 meses). En la actualidad, la incorporación de nuevas drogas y esquemas libres de QT parecen estar marcando un nuevo rumbo en la terapéutica. El desafío principal sigue siendo la recaída de la enfermedad, por ello los esfuerzos parecen centrarse en la utilización de esquemas que la erradiquen tempranamente. El grupo italiano diseñó el ensayo D-ALBA, que combina corticoides a altas dosis y dasatinib durante 85 días, seguido de 2-5 ciclos de blinatumomab y terapia intratecal, obteniendo SLL y SG a 3 años de 71 y 80%. El MDACC en el estudio fase II con ponatinib y blinatumomab y terapia intratecal, obtuvo hasta su última actualización tasas RMC del 85%, SLE y SG estimadas a 2 años de 93%. En la Argentina no se encuentra aprobado en primera línea el uso de blinatumomab. La tabla 8 resumen los principales tratamientos recomendados según edad.

Tabla 8. Tratamiento en LLA Ph (+)

Paciente	Inducción	Consolidación
Ph (+) 15-39 años **Ph (+) 40-65 años sin comorbilidades**	1. ITK* + BFM régimen 2. ITK + Hyper-CVAD 3. 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 + vincristina + dexametasona 3. ITK + BFM régimen 4. ITK + mini-Hyper CVAD 5. Ensayo clínico	Continuar tratamiento + mantenimiento con ITK) • Pulsos mensuales de vincristina/prednisona (durante 2–3 años). Puede incluir metotrexato semanal + 6-MP diario según tolerancia. Se desconoce la duración óptima de ITK

Modificado de NCCN Guidelines versión 1.2023
**ITK: inhibidor de tirosina kinasa*

Las recaídas e incluso las recaídas moleculares se asocian, en gran parte, a la aparición de mutaciones puntuales en el dominio quinasa de BCR::ABL1. La mutación más frecuente es la T315I. Existen alrededor de 100 mutaciones resistentes al imatinib. Por el contrario, existe sólo un número pequeño de mutaciones resistentes a ITK de 2ª generación (ITK2G). Los tratamientos secuenciales con diferentes ITK favorecerían las mutaciones "*compound*", que son aquéllas con más de una mutación en la misma molécula de BCR::ABL1. Estas mutaciones "*compound*" suelen ser resistentes al imatinib y también a los ITK2G; incluso también a ponatinib.

Solicitar estudio de mutaciones en pacientes con enfermedad resistente (recaída/refractaria). Seleccionar segunda línea de ITK en función de resultados de mutaciones

Tabla 9. Opciones terapéuticas basadas en el perfil mutacional de *BCR::ABL1*

Terapia	Contraindicada cuando la siguiente mutación se encuentra presente
Bosutinib	*T315I, V299L, G250E, or F317L*[v]
Dasatinib	*T315I/A, F317L/V/I/C, or V299L*
Nilotinib	*T315I, Y253H, E255K/V, or F359V/C/I or G250E*
Ponatinib	Ninguna

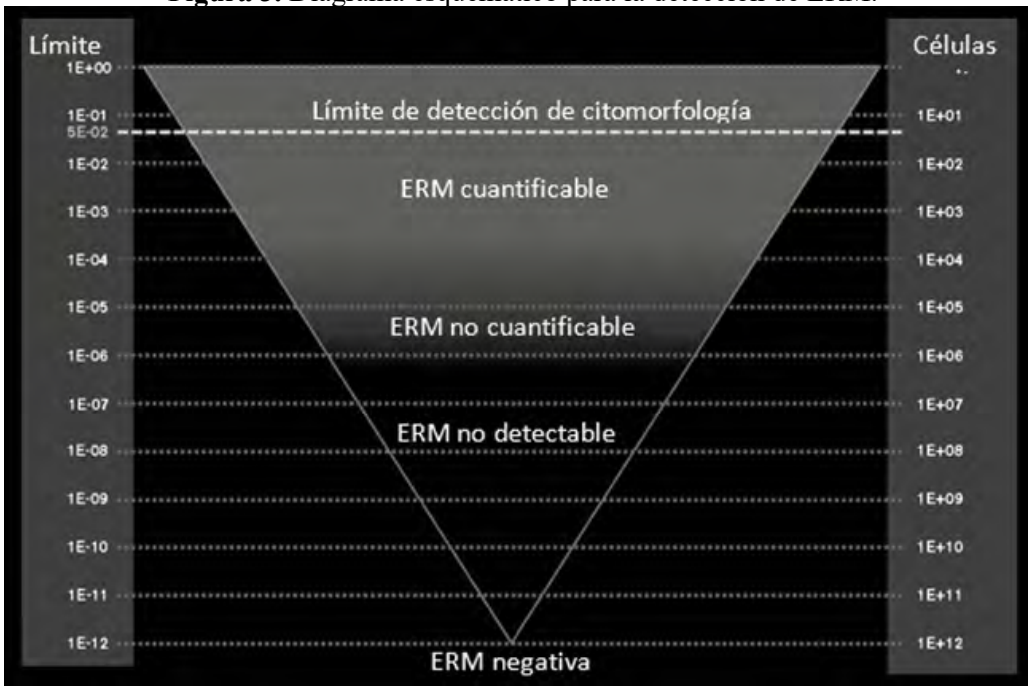
Modificado de NCCN Guidelines versión 1.2023

3- Evaluación del tratamiento y seguimiento

La enfermedad residual medible es el factor pronóstico independiente de mayor importancia en la LLA. Los métodos usados para la cuantificación de ERM son: 1) CFM a >= 8 colores, 2) PCR en tiempo real (qRT-PCR) o *Next Generation Sequencing* (NGS) de los reordenamientos de inmunoglobulinas o genes del receptor de células T (IG/TR), y 3) qRT-PCR de genes de fusión.

Next Generation Flow (NGF) es la citometría de flujo que utiliza nuevas estrategias de alta sensibilidad basadas en procedimientos completamente estandarizados propuestos por el grupo Euroflow, las cuales son aplicables a ≥ 98% de los pacientes y logran una sensibilidad similar a la qRT- PCR .

Figura 3. Diagrama esquemático para la detección de ERM.



Modificado de Brüggemann M. and Kotrova M. Blood Advances.

En paciente con LLA Ph+, a pesar de que la detección de la ERM puede ser realizada por citometría de flujo, la mayoría de los estudios coinciden en que la detección molecular por PCR cuantitativa (qRT-PCR) de BCR::ABL1 tiene sensibilidad y especificidad mayores.

Sin embargo, hoy en día se está considerando que la evaluación de ERM sobre la base del reordenamiento del gen del receptor de inmunoglobulina (IG) podría ser más confiable y con mayor poder de discriminación para el riesgo de recaída que la qRT-PCR de BCR::ABL1.
De todos modos, en la Argentina en pacientes adultos no existe disponibilidad para la realización de PCR ni NGS para el reordenamiento del gen del receptor de IG.
Para el monitoreo por qRT-PCR de BCR::ABL1 p190 y p210 la muestra de elección es MO con EDTA. Es importante que el estudio sea realizado por laboratorios estandarizados. En los últimos años, ha cobrado fundamental importancia la obtención de la RMC a los tres meses del tratamiento de primera línea como predictor de SG.
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 MO cada 3 meses. El LCR se controla con cada quimioterapia IT según la frecuencia establecida por protocolo.
Los controles posteriores a la finalización del mantenimiento pueden no estar estandarizados en frecuencia y duración.
Se recomienda seguimiento clínico y evaluación de eventuales toxicidades tardías secundarias al tratamiento.

4. LLA recaída/refractaria(R/R) del adulto

En adultos la LLA recaída/refractaria suele tener un pronóstico muy ominoso con sobrevidas a 5 años < 10%. La estrategia terapéutica es lograr la RC, idealmente con ERM negativa y consolidar la respuesta con AloTCHP.
Las tasas de RC luego de una primera recaída con regímenes de rescates son de alrededor del 20 al 45% y son, en general, no duraderas con un enfoque de QT sola. Sin embargo, se puede alcanzar una supervivencia a largo plazo con AloTCHP.
Los factores pronóstico en pacientes recaídos incluyen la duración de la RC1, el sitio de recaída, 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 (>2 años desde la 1RC), 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. Existen criterios diagnósticos para cada tipo de recaída, detallados en Tabla 10.

Tabla 10. Criterios diagnósticos según tipo de reacaída

Tipos de Recaídas	Criterios Diagnósticos
MO aislada	1. Linfoblastos ≥ 25% de las células nucleadas de la MO
SNC aislado	2. Células > 5/μL en LCR & morfología ambigua en el preparado de citospin 3. Masa intracerebral en la TC/RMN y/o linfoblastos en el LCR: Biopsia si fuera necesario para el Dx
Testicular aislada	4. Agrandamiento testicular uni/bilateral (volumen testicular > 2 desvios estándar medido con el orquidómetro de Prader): El diagnóstico deberá ser confirmado por la biopsia, si fuera necesario
Otras localizaciones extramedulares aisladas	5. Biopsia si fuera necesario para el Dx
Combinada	6. Compromiso simultáneo de 2 o más localizaciones 7. MO con infiltración de > 5% linfoblastos + un sitio extramedular

Entre las opciones de tratamiento de rescate, esquemas como FLAG-IDA producen tasas de respuesta de 39% a 83%, pero con medianas de SLLy SG de 6 (3-38) y 4.5 (1-38) meses respectivamente. Con AloTCHP

la mediana de SLL mejora a 10 meses (7-38).
La **vincristina liposomal** fue aprobada por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con LLAPh(-) en segunda recaída. No se encuentra aprobado en la Argentina.
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% (IC954-16%). 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.
El agregado de bortezomib a esquemas de rescate ha demostrado aumentar la tasa de respuesta con impacto en SG, principalmente en pacientes con LLA T y con enfermedad extramedular. Si bien se utiliza ampliamente en la Argentina en el tratamiento del mieloma múltiple, la indicación de este fármaco para el tratamiento en LLA recaída refractaria no está aprobada por el ANMAT
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 una molécula biespecífica contra CD3 y CD19 que genera la destrucción de los blastos por medio de los linfocitos T citotóxicos. Se encuentra aprobado por la FDA, EMA y ANMAT para pacientes con LLA de precursores B, CD19 positivo R/R (estudio TOWER) o en primera o segunda remisión completa con ERM igual o superior al 0,1% (estudio BLAST). En pacientes RR la tasa de RC con o sin recuperación hematológica fue del 44%, con una mediana de SG de 7,7 meses. Se recomienda citorreducción con dexametasona, ciclofosfamida o vincristina, ya que reduciría la incidencia e intensidad de efectos adversos.
En los pacientes con ERM, con una mediana de seguimiento de 59.8 meses, la mediana de SG fue de 36.5 meses (95% IC: 22.0–NA).
De acuerdo al estudio ALCANTARA es efectivo en LLA Ph+ R/R como monoterapia.
En esta situación la combinación blinatumomab con ITK (dasatinib - ponatinib) parece ser efectiva.
Un estudio fase 2 del MDACC donde se combina blinatumomab + ponatinib en pacientes con LLA Ph+ arroja resultados de SLE 2 años: 33% y SG 2 años: 42%.
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.
El **inotuzumab ozogamicina (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 vs QT intensiva estándar logró una tasa de RC significativamente mayor (80,7% vs 29,4%, p<0,001). Aunque no se cumplió el objetivo primario de SG, hubo significancia (SG 2 años 22.8 vs 10 meses, HR 0.77, p=0.04). Se encuentra aprobada para pacientes R/R CD22(+) por la FDA, EMA y ANMAT. Se recomienda citorreducción si linfoblastos circulantes ≥ 10.000/mm³ con una combinación de hidroxiurea, esteroides y/o vincristina hasta un recuento de linfoblastos periféricos ≤10.000/mm³.
Además de premedicación con un corticoide, antipirético y antihistamínico.
No se recomiendan más de dos ciclos (sobre todo si el paciente es candidato a AloTCHP) por el riesgo de enfermedad venooclusiva (VOD).
Combinaciones con QT de intensidad reducida y con reducción de dosis de IO parecen ser más efectivas y sin presentar una toxicidad significativa; la combinación de miniHyperCVAD (+/- blinatumomab) logra una SG a 3 años 37% (mediana 14 meses).

Tabla 11. Aprobación de agentes de inmunoterapia en LLA- B segun distintos entes reguladores.

	FDA	EMA	ANMAT
INOTUZUMAB OZOGAMICIN	- LLA B R/R	- LLA B R/R - LLA Ph+ R/R que fallan a ITK	- LLA B R/R
BLINATUMOMAB	- LLA B R/R - LLA B EN RC1 O RC2 con ERM >0,1%	- LLA B R/R - LLA B con ERM >0,1% (adultos y niños)	- LLA B R/R - LLA B con ERM >0,1% (adultos y niños)

De todos modos, las nuevas drogas parecen ser insuficientes si no consideramos, consolidación con AloT-CHP.

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 encuentran en desarrollo CAR-T contra CD22 (para aquéllas LLA que negativizan CD19).
Los reportes iniciales en pacientes altamente refractarios muestran tasas de RC de 70-90%, tanto en niños como adultos jóvenes, aunque con toxicidades significativas como el SLC y neurotoxicidad.
El tisagenlecleusel (CAR T contra el antígeno CD19) fue aprobado por FDA para pacientes de 1 a 25 años R/R a varias líneas de tratamiento. No aprobado en la Argentina.

Tabla12. Estrategias terapéuticas en diferentes escenarios de LLA R/R o LLA ERM+

LLA B recaída post AloTCHP	• CART CELLS CD19 (no disponible) • Blinatumomab si presenta baja carga tumoral • miniHCVAD + InO +/- Blinatumomab
LLA B recaída con EEM y compromiso SNC	• LLA B R/R con EEM: Elección CART cells CD19 (no disponible) • miniHCVAD +/- InO (también como puente a CART cells) • SNC+: CART cells (no disponible), miniHCVAD +/- InO, Blinatumomab con aclaramiento previo LCR (IT)
LLA B recaída con alta carga tumoral	• InO +/- miniHCVD
LLA B recaída con ERM+ o baja carga tumoral en candidatos a AloTCHP	• Blinatumomab seguido de AloTCHP
LLA B recaída con ERM+ o baja carga tumoral en inelegibles a AloTCHP	• CART CELLS CD19 (no disponible) • Alternativamente, InO +/- miniHCVD seguido Blinatumomab consolidación • o InO seguido de Blinatumomab

Adaptado. Aldoss I et al.. Am J Hematol. 2023;98(4):666-680.

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 1% a 11%, mientras que asociado a compromiso sistémico se encuentra en un 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

- FenotipoT
- Ph+
- Hiperleucocitosis

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 cmH20), hiperproteinorraquia (>50 mg/dl) e hipoglucorraquia (<60 mg/dl) y el aumento de recuento de leucocitos (>5/mm³).
El examen morfológico se realiza por *cytospin*, 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 cytospin 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 ser realizada por expertos, considerando que la sensibilidad depende directamente de la calidad y del volumen de LCR disponible para el análisis. Las muestras de LCR deben ser colocadas directamente en un tubo con EDTA e inhibidor de proteasas (Transfix – Citomark). De este modo puede conservarse hasta 7 días luego de extraído para su procesamiento. Si no se utiliza Transfix, el 70% de las células patológicas presentes en el LCR se degrada en la primera hora. Es recomendable que, ante la sospecha de PL traumática, no se administre medicación y se repita el procedimiento.
Si bien la mayoría de los protocolos indican la realización de la PL al diagnóstico, es controvertida su realización cuando el recuento de blastos es elevado.

El compromiso de SNC no es criterio de estratificación de riesgo per se.
En cada PL se debe examinar en el LCR:
1- Recuento celular y química (proteinorraquia y glucorraquia)
2- Citomorfología y conteo diferencial en *cytospin* (según disponibilidad *cytospin* y/o CFM).
3- CFM de LCR (según disponibilidad *cytospin* y/o CFM).

***Status* 1 (negativo):**
Todos deben cumplirse:
- Sin evidencia clínica de enfermedad de SNC incluyendo parálisis de pares craneales
- Sin evidencia de imágenes patológicas en TAC y/o RMN atribuibles a LLA
- Fondo de ojo normal
- Ausencia de blastos en LCR (*cytospin* y/o CFM)

***Status* 2:**
Si se cumple alguno de los siguientes:
• Presencia de blastos y relación GR/GB ≤100: 1 analizados con el *cytospin* (o ≤ 10 GR/uL x cámara) y

con un recuento de mononucleares por cámara < 5/uL. Con esta relación GR/GB la punción lumbar se considera no traumática y el LCR no contaminado con sangre.
- Blastos identificados y relación GR/GB >100:1(o >10 GR/uL x cámara) analizados con cytospin. Con esta relación GR/GB la punción lumbar se considera traumática y el LCR contaminado de sangre.
- Punción lumbar traumática (LCR contaminado de sangre): se combina con un recuento de GB inicial > 50.000/uL.
- LCR contaminado con sangre y CFM LCR positiva.

Status 3 **(positivo):**
Si se cumple alguno de los siguientes:
- Presencia de lesión tumoral en cerebro o meninges evidenciada en TAC o RMN.
- Parálisis de par craneal, aunque no se detecten blastos en el LCR ni lesiones ocupantes demostrables por TAC y/o RMN
- Compromiso de retina, aunque no se detecten blastos en el LCR ni masas en la TAC y/o RMN.
- Punción lumbar no traumática donde se evidencia la presencia medida en cámara de > 5 /uL que analizadas en el *cytospin* corresponden mayoritariamente a blastos.

Si el LCR fuera dudoso de ser calificado como traumático, el diagnóstico de compromiso de SNC puede realizarse siguiendo los siguientes parámetros:
- Rto celular >5/uL (cámara), + mayoría de blastos (*cytospin*)+ relación GR/GB: ≤100:1(*cytospin*) (o ≤ 10 GR/uL x cámara).
- Rto celular >5/uL(cámara) + relación GR/GB: >100:1(*cytospin*) (o >10 GR/uL x cámara) + blastos en LCR x2 > que en SP.

En el caso de un status 2/3, el LCR debe volver a controlarse cuidadosamente hasta lograr una punción lumbar sin blastos.

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.
No se recomienda la administración de MTX intratecal mientras que el paciente se encuentre recibiendo los rescates de leucovorina, ya que al atravesar ésta última la BHE contrarresta el efecto terapéutico del MTX.
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 y hoy en día no están incorporadas como prácticas habituales en los distintos protocolos de primera línea.

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.

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

Clínica: los síntomas consisten en dolor y tumefacción testicular de evolución aguda.
Diagnóstico: 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.).
Tratamiento: la RT testicular en forma profiláctica no tiene indicación y aquellos 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 metotrexato (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.
- Los pacientes con recaídas tempranas son los que están en riesgo de fallo de tratamiento; en éstos se debe considerar la consolidación con un Alo TCPH.

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) ARACMTX**

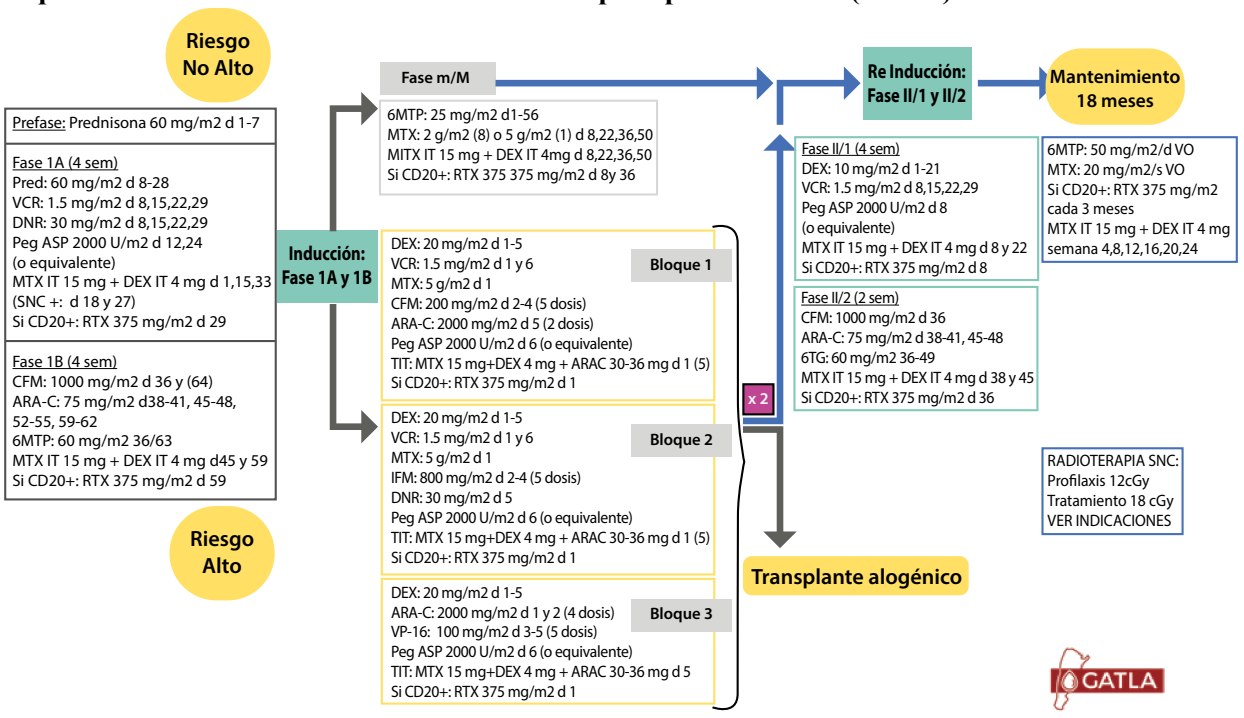
Recaídos/refractarios y ERM +

- **Protocolo FLAG-Ida o similares.**
- **Blinatumomab**
- **Inotuzumab +/- combinaciones QT**

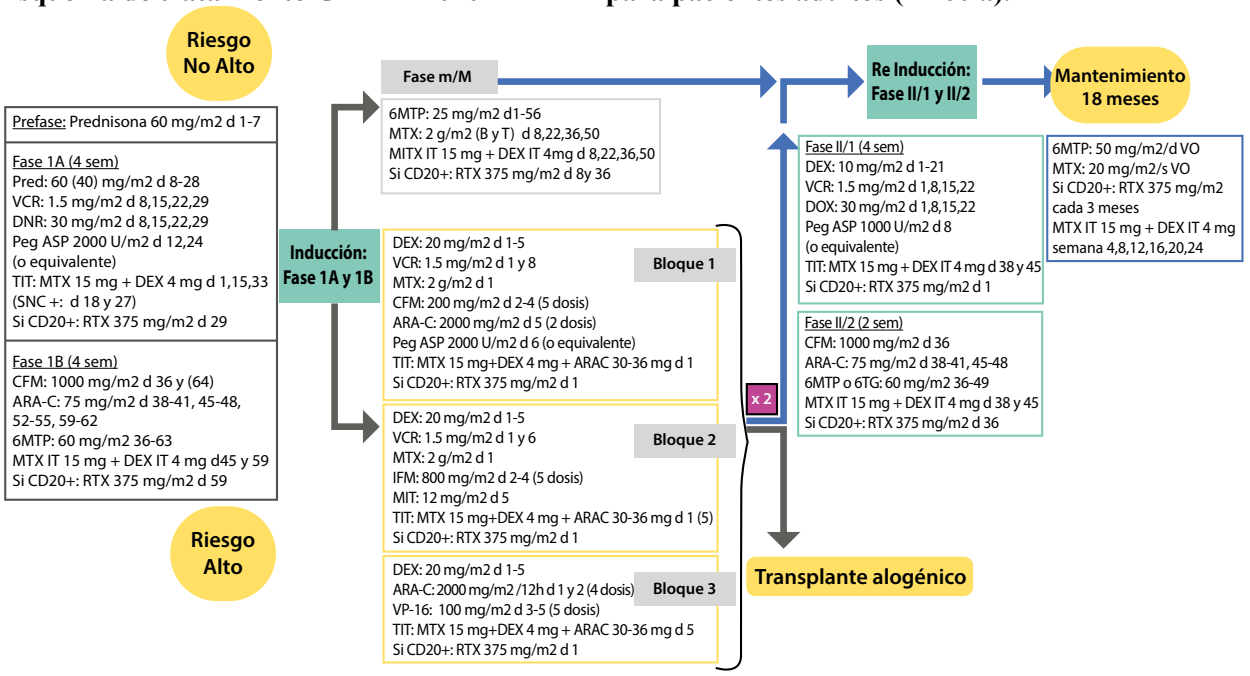
1º línea

- **Protocolos tipo BFM**

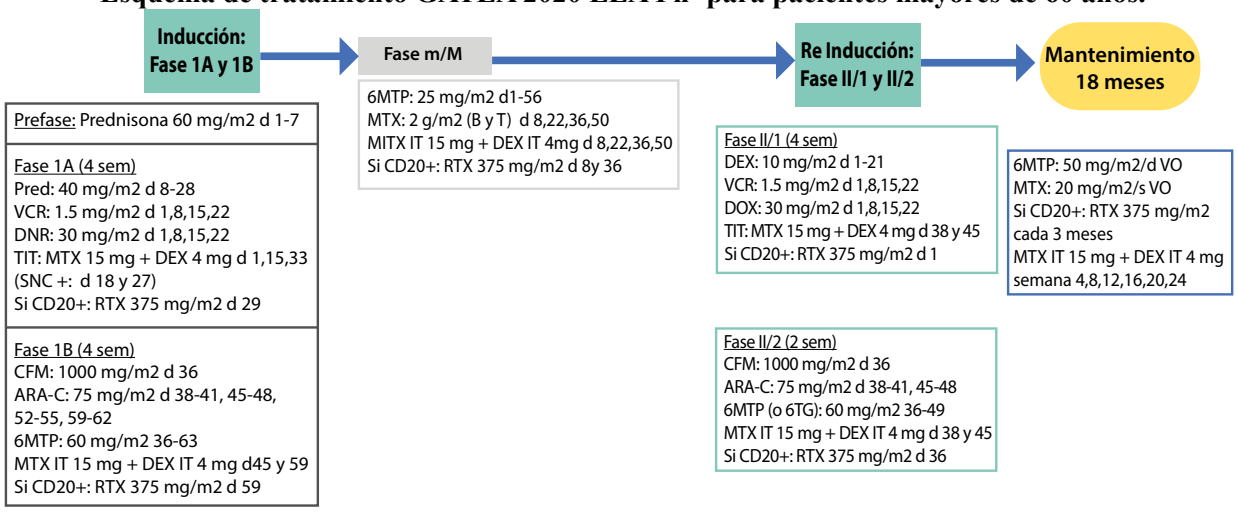
Esquema de tratamiento GATLA 2020 LLA Ph-para pacientes AYA (18-40a).



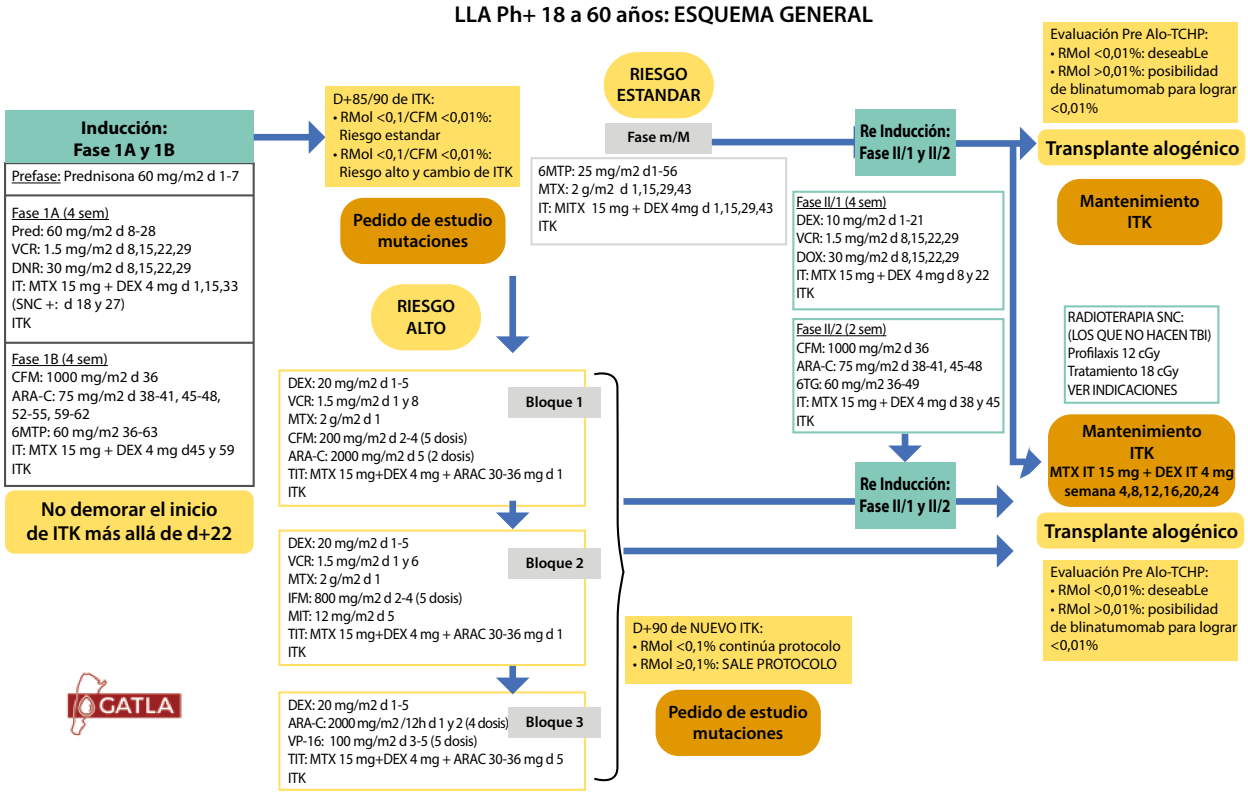
Esquema de tratamiento GATLA 2020 LLA Ph- para pacientes adultos (41-60 a).



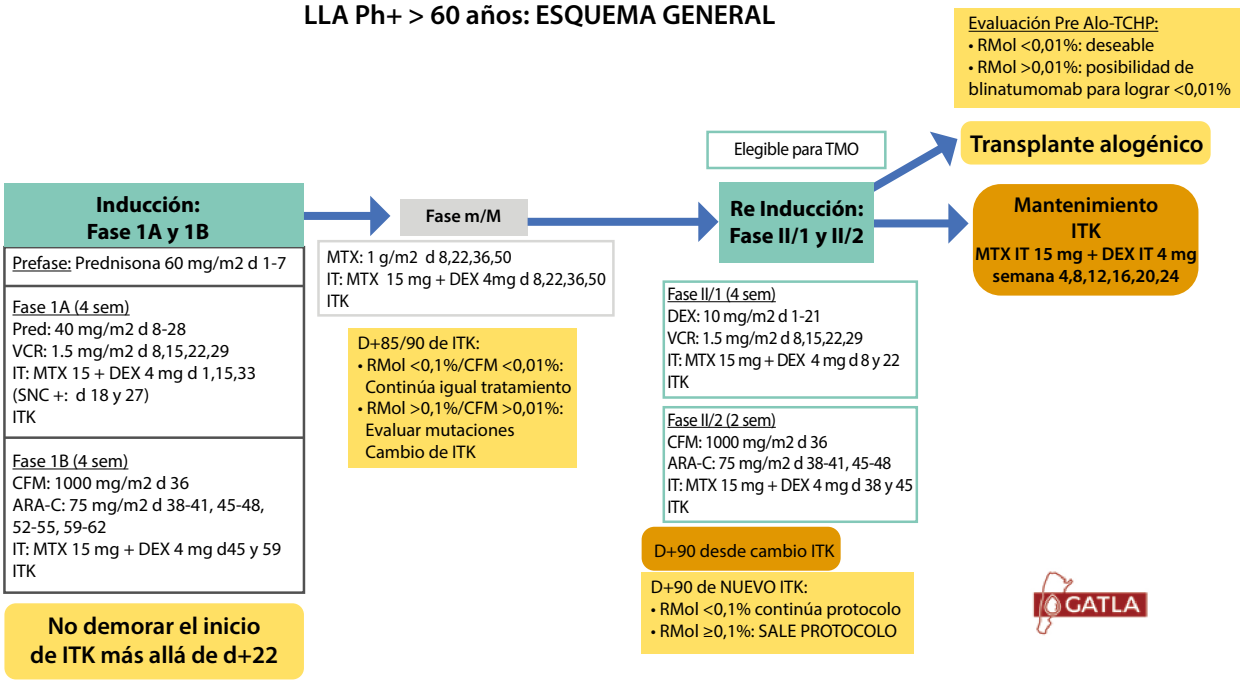
Esquema de tratamiento GATLA 2020 LLA Ph- para pacientes mayores de 60 años.



Esquema de tratamiento GATLA 2022 LLA Ph+ para pacientes 18-60 años.



Esquema de tratamiento GATLA 2022 LLA Ph+para pacientes >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	4y11
Dexametasona IV o VO	40 mg	1a4y11a14
Mesna IC: inicia 1 h previo a CFM Y finalizan o antes de las 6 hs de la última CFM* o Mesna IC: inicial h previo a CFM Y finaliza no antes de las 12 hs de la última CFM** o Mesna IC x 24hs,	300 mg/m^2 600 mg/m^2 600 mg/m^2	1 a 3 1 a 3 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 peg filgrastim)		

HyperCVAD/ADARACMTX FASE B (ciclos 2, 4, 6y8)	Dosis	Días
Metotrexato 20% en 2 hs-80% I Continua (24hs)	1000 mg/m^2	1
Leucovorina VO c/6 hs 8 dosis Leucovorina IV c/6 hs si nivel: MTX > 20µmol/L hora 0. MTX > 1 µmol/L hora 24, MTX >0.1 µmol/L hora 48 De finalizado MTX, y hasta < 0.1µmol/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)

<u>Recaídos/refractarios</u>

• ProtocoloFLAG-Ida.

FLAG-IDA	
Fludarabina 30 mg/m^2/día, infusión de 30 minutos	Días 1, 2, 3 y4
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/m2/día(pos-ARA-C)	Días 2, 3 y 4

Blinatumomab:

Dosis:

Peso >45 kg:

• <u>LLA R/R:</u> 9 µg/d por 7 días, luego 28 µg/d por 21 días

• <u>LLA EMR+:</u> 28 µg/día por 28 días

Peso <45 kg:

• <u>LLA R/R:</u> 5 µg/m²/día (no superar los 9 µg/día) por 7 días, luego 15 µg/m²/día (no se deben superar los 28 µg/día) por 21 días

• <u>LLA EMR+:</u> 15 µg/m²/día (no se deben superar los 28 µg/día) por 28 días

Inotuzumab ozogamicin:

Para el primer ciclo, la dosis total recomendada de IO para todos los pacientes es de 1,8 mg/m² por ciclo, Días 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²). El ciclo 1 tiene una duración de 3 semanas, pero puede extenderse a 4 semanas si el paciente logra una RC o una RCi, y/o para permitir la recuperación de la toxicidad.

Para los ciclos posteriores, la dosis total recomendada de IO es de 1,5 mg/m2 por ciclo

Días 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²) para los pacientes. que logran una RC/RCi o 1,8 mg/m² por ciclo administrados en 3 dosis divididas en los días 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²) para los pacientes que no logran un CR/CRi. Los ciclos posteriores tienen una duración de 4 semanas.

Mini Hiper CVD - Inotuzumabi

Fase A (ciclo 1 y 3)

Ciclofosfamida 150 mg/m² cada 12 horas. Día 1-3
Dexametasona 20 mg/d. Día 1-4 y 11-14
Sin antraciclinas
Vincristina 2 mg como dosis máxima. Día 1 y 8

Fase B (ciclo 2 y 4)

Metotrexato 250 mg/m². Día 1
Citarabina 0.5 g/m² cada 12 horas. Día 2 y 3

Inotuzumab

Ciclo 1: 0.9 mg/m². Fraccionado 0.6 mg/m² en día 2 y 0.3 mg/m2 día 8.
Ciclo 2,3 y 4: total of 0.6 mg/m² cada ciclo. Fraccionado 0.3 mg/m² en día 2 y 0.3 mg/m² en día 8.

Bibliografía

- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia-Version1.2023 NCCN
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022; 36:1720–1748.
- Duffield AS, Mullighan CG, Borowitz MJ. International Consensus Classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. Virchows Arch. 2023;482(1):11-26.
- Florent Malard, Mohamad Mohty. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 2020; 395: 1146–62.
- Akkari YMN, Bruyere H, Hagelstrom ET, et al. Evidence-based review of genomic aberrations in B-lymphoblastic leukemia/lymphoma: Report from the cancer genomics consortium working group for lymphoblastic leukemia. Cancer Genetics. 2020;243: 52–57.
- Ribera JM, Oriol A, Sanz MA et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Español de Tratamiento en Hematología Pediatric-Based Protocol ALL-96. J Clin Oncol. 2008; 26:1843-1849.
- 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.
- DeAngelo 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.
- StockW, Luger S, Advani A et al. A Pediatric Regimen for Older Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of CALGB10403. Blood. 2019;133:1548-1559.
- Gökbuget N, Beck J, Brandt K et al. Significant Improvement of outcome in Adolescents and Young adults (AYAs) aged 15-35 years with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) with a pediatric derived adult ALL protocol; results of 1529 AYAs in 2 consecutive trials of the German Multicenter Study Group For Adult ALL (GMALL). Blood. 2013; 122(21):839.
- 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.
- Maury S, Chevret S, Thomas X et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. NEnglJMed.2016;375:1044-1053.
- Schwartz P, Hunault-Berger M, Chevallier PL et al. French results with the EWALL chemotherapy back-bone in older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. A GRAALL report. Haematologica. 2013;98:463.Abstr1124.
- Sancho JM, Ribera JM, Xicoy B et al. PETHEMA, Group. Results of the PETHEMAALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia. Eur J Haematol. 2007;78:102-110.
- Jabbour E, Haddad FG, Short NJ, Kantarjian H. Treatment of Adults With Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia—From Intensive Chemotherapy Combinations to Chemotherapy-Free

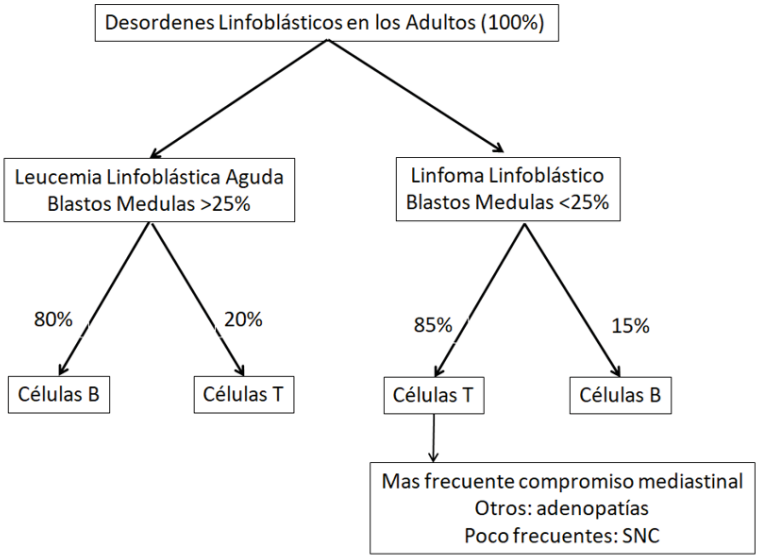
Regimens A Review. JAMA Oncol. 2022. doi:10.1001/jamaoncol.2022.2398.
- Soverini S, Bassan R and Lion T. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: recent advances and remaining challenges. Journal of Hematology & Oncology. 2019; 12:39.
- Foà R, and Chiaretti S. Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2022;386:2399-411.
- Ravandi F. How I treat Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2019;133(2):130-136.
- Kantargian H, 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 patients with relapsed/refractory ALL: long term results of phase 3 INOVATE trial. J Clin Oncol. 201836(suppl)abstract7013.
- 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.
- Jabbour E, Sasaki K, Short NJ et al. Long-Term Follow-Up of Salvage Therapy Using a Combination of Inotuzumab Ozogamicin and Mini–Hyper-CVD With or Without Blinatumomab in Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome–Negative Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancer. 2021;127:2025-2038.
- 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.
- Aldoss I, Shah BD, Park JH et al. Sequencing antigen-targeting antibodies and cellular therapies in adults with relapsed/refractory B-cell acutelymphoblastic leukemia. Am J Hematol. 2023;98:666–680.
- 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.
- Short NJ, Kantarjian HM, Ravandi F et al. 612. Long-term safety and efficacy of hyper-CVAD plus ponatinib as frontline therapy for adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[abstract]. Blood. 2019;134(suppl 1):283.
- Ribera J-M, Garcia O, Ribera J et al. Ponatinib and chemotherapy in adults with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: final results of PONALFIL clinical trial. Blood. 2021;138(1):1230. doi:10.1182/blood-2021-148310.
- Chiaretti S, Bassan R, Vitale A et al. Updated results of the GIMEMA LAL2116 D-ALBA trial for newly diagnosed adults with Ph+ ALL. HemaSphere. 2021;5(1): e566
- Short NJ, Kantarjian H, Konopleva M et al. Updated results of a phase II study of ponatinib and blinatumomab for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2021; 138:2298.
- Sasaki Y, Kantarjian HM, Short NJ et al. Genetic correlates in patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia treated with HyperCVAD plus dasatinib or ponatib. Leukemia. 2022:36:1253–1260.
- Miyagawa.N et al. Phase 2 study of combination chemotherapy with bortezomib in children with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia. Int J Hematol .2023: doi: 10.1007/s12185-023-03609-8. Online ahead of print.
- Gokguget N. How I treat older patients with ALL, Blood. 2022;122 (8) :1366-75.
- Luskin M. ALL in older adults: curtain call for conventional therapy? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2021 Dec 10;2021(1):7-14.
- Jammal et al. Management of Acute Lymphoblastic Leukaemia in Older Adults. Clin Adv Hematol Oncol. 2022 Mar;20(3):161-168.
- Felice MS, Rubio PL, Rossi JG et al. Impact of IKZF1 Deletions in the Prognosis of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Argentine. Cancers. 2022, 14:3283.
- Ferrari L, Rivas MM, Belli C et al. PH negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults treated according a MRD adapted BFM ALL IC 2009 protocol: Argentine real-world data on 171 patients. Annals of Hematology. (2023) 102:1087–1097.

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 sobrevida libre de eventos y la sobrevida global en niños y adolescentes es mayor al 80%.
Ambos están clasificados igual que las LLA en la OMS 2022. 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. Ver figura 1

Figura1.



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 mieloide y linfoide es muy raro.

III. Factores predisponentes

- Ataxia telangiectasia
- Síndrome de Nijmegen
- Infecciones virales: HIV, HTLV-1, HHV-8, HCV
- Trisomía 21
- Variantes alélicas de los genes: *IKZF1, ARID5B, CEBPE, CDKN2A*
- Exposición a: bencenos, pesticidas, campos electromagnéticos, radiaciones ionizantes.
- Enfermedades autoinmunes

IV. Clínica. Tabla 1

	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 osteoliticas 26%), tejidos blandos, SNC (6%), testículo, etc.	Poco frecuente (investigar compromiso de SNC)
Compromiso MO	Poco frecuente (13%)	Frecuente (15 al 20%)

V. 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: HIV, HTLV-1, HHV-8, HCV
- Ecocardiograma (indicación de antraciclinas).
- Estudios de imágenes: TC, PET TC, RMN (es útil cuando se sospecha compromiso en estructuras cerebrales, esqueleto o corazón).

Tabla 2. Incidencia y valor pronostico en alteraciones genéticas

Alteraciones Genéticas	Incidencia	Significado
Hiperdiploidía (+5 cromosomas)	Poco frecuente	Buen Pronóstico
Hipodiploidía se asocia a p53 (32-39 cromosomas)	10% de los adultos	Mal Pronóstico
t(9;22) (q34;p11)	Poco frecuente	Mal Pronóstico
LBL-B		
t(12;21)(p13;q22 BCR-ABL1-like Rearreglo 11q23 t(1;19)(q23;p13.3) mutación iAMP21	Desconocida	Desconocida
LBL-T		
Oncogenes que controlan la transcripción: TAL1, TAL2, LYL1, OLIG2, LMO1, LMO2, TLX1 (HOX11), TLX3 (HOX11L2), NKX2-1, NKX2-2, NKX2-5, gen HOXA, MYC, MYB, and TAN1	Desconocida	Desconocida
t(9;17)(q34;q22-23) conduce activación de los siguientes oncogenes SET, ABL1, NUP214, and NOTCH	10%	
NOTCH1/FBXW7	60-70%	Buen Pronóstico
Del 6q	19%	Mal Pronóstico
Mutación PHF6	25%	Buen Pronóstico
Mutaciones en IL7R, JAK1, JAK3, NRAS y KRAS	36%	Desconocido
PTEN, PIK3R1 y PIK3CA	25%	Mal Pronóstico

Factores de pronóstico adverso

- Edad avanzada
- Raza negra
- Estadio avanzado
- Fenotipo leucemia/linfoma T precursor temprano
- Alteraciones genéticas: t(9:17)(q34;3) y del 6q

Factores pronósticos favorables:

- Mutación: NOTCH1/FBXW7 sin RAS/PTEN

Otros factores pronósticos en revisión:
• Respuesta PET-TC
• EMR

VI. 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.

Con los protocolos intensivos disponibles lograr la RC con PET TC negativo se asocia a altas tasas de sobrevida aún sin radioterapia adicional evitando sus efectos adversos.

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 antiCD3 y antiCD52
• 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.

Uso de inmunoterapia:
• CAR-T cells
• Blinatumomab
• Inotuzumab

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 1.2023 NCCN.org.
• Tamara Intermesoli, Alessandra Weber et al. Lymphoblastic Lymphoma: a Concise Review. Current Oncology Reports. (2022) 24:1–12

- Kathryn A. F. Kline, Michael E. Kallen et al. Acute Lymphoblastic Leukemia and Acute Lymphoblastic Lymphoma: Same Disease Spectrum but Two Distinct Diagnoses. Current Hematologic Malignancy Reports https://doi.org/10.1007/s11899-021-00648-y
- Rita Alaggio, Catalina Amador et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia (2022) 36:1720 – 1748.

Leucemia mieloide aguda

Índice

Introducción 434
Clasificación 434
Evaluación clínica y diagnóstica 437
Caracterización biológica 439
Factores pronósticos 442
Tratamiento 444
Criterios de respuesta 448
Monitoreo de ERM 449
LMA recaída/refractaria 452
Nuevas drogas 452
LMA y compromiso de SNC 453

Abreviaturas:

AloTCPH: trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas
Ara-C: citarabina
AutoTCPH: trasplante autólogo de células precursoras hematopoyéticas
BMO: biopsia de médula ósea
CC: cariotipo complejo
CCI: índice de comorbilidades de Charlson
CFM: citometría de flujo multiparamétrica
CIR: incidencia acumulada de recaída
CM: cariotipo monosómico
CPH: células progenitoras hematopoyéticas
DNR: daunorrubicina
ELN: de las siglas en inglés, *Euroepan LeukemiaNet*
ERM: enfermedad residual medible
ERM-LL: enfermedad residual medible de bajo nivel, de las siglas en inglés *low level*
FISH: hibridación fluorescente *in situ*
GO: gentuzumab ozogamicina
HCT-CI: índice de comorbilidades de trasplante de Sorror
HiDAC: altas dosis de citarabina
HLA: antígenos leucocitarios humanos
HMA: hipometilantes
ICC: de las siglas en inglés, *International Consensus Classification*
IDA: idarrubicina
LA: leucemia aguda
LCR: líquido cefalorraquídeo
LLA: leucemia linfoide aguda
LMA: leucemia mieloide aguda
LMA: leucemia mieloide aguda relacionada a mielodisplasia
LMMJ: leucemia mielomonocítica juvenil
LOH: pérdida de heterocigocidad
LPA: leucemia promielocítica aguda
MO: médula ósea
MPO: mieloperoxidasa
MTT: mitoxantrona
NF: neurofibromatosis
NGS: de las siglas en inglés, *next generation sequencing*
NH: neoplasia hematológica

NMP: neoplasia mieloproliferativa
NMPG: neoplasia mieloide con predisposición germinal
OMS: organización mundial de la salud
PAMO: punción aspiración de médula ósea
PL: punción lumbar
PS: de las siglas en inglés, *performance status*
PTI: púrpura trombocitopénica idiopática
QI: quimioterapia intensiva
QT: quimioterapia
RC: respuesta completa
RCh: respuesta completa con recuperación hematológica parcial
RCi: respuesta completa con recuperación hematológica incompleta
RNM: resonancia nuclear magnética
RR: recaída/refractaria
qRT-PCR: PCR en tiempo real cuantitativa
SG: sobrevida global
SLE: sobrevida libre de enfermedad
SMD: síndrome mielodisplásico
SNC: sistema nervioso central
SP: sangre periférica
TC: tomografía computada
TS: de las siglas en inglés, *targeted sequencing*
VAF: de las siglas en inglés, *variant allele frequency*
VEN: venetoclax
VO: vía oral
WES: de las siglas en inglés, *whole exome sequencing*
WGS: de las siglas en inglés, *whole genome sequencing*

I. Introducción

Las leucemias mieloides agudas (LMA) son un subgrupo de neoplasias mieloides con marcada diversidad y heterogeneidad genética de etiología diversa y potencial evolución clonal. Estas neoplasias resultan de una proliferación clonal de células precursoras hematopoyéticas (CPH) anormales con diferentes grados de diferenciación, que infiltran la médula ósea (MO) y en ocasiones, otros órganos o sistemas generando alta morbimortalidad. 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.

II. Clasificación

En el año 2022 se actualizaron las clasificaciones de LMA a nivel internacional incluyendo la propuesta de Organización Mundial de la Salud (OMS) (Tabla 1) y del Consenso Internacional (ICC) (Tablas 2-3), basándose en la integración de datos morfológicos, inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares. Si bien existen puntos de controversia, ambas otorgan mayor peso al perfil genético en la definición de entidades clasificatorias. Por este motivo resulta imprescindible contar con herramientas diagnósticas adecuadas que permitan clasificar, pronosticar y tratar este grupo complejo de patologías de la forma más correcta posible.

Nota: se detallan las clasificaciones actualizadas según la OMS y de la ICC del año 2022. Las mismas se describen de forma completa haciendo foco en LMA, con la intención de facilitar su compresión. La tabla 4 detalla el porcentaje de blastos requeridos para el diagnóstico de acuerdo a los hallazgos genéticos de cada entidad clasificatoria.

Tabla 1. Clasificación de neoplasias mieloides e histiocíticas/dendríticas OMS 2022

1. Neoplasias mieloproliferativas
2. Mastocitosis
3. Neoplasias mielodisplásicas
4. Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas
5. Leucemia mieloide aguda **5.1 LMA con alteraciones genéticas definidas** • Leucemia promielocítica aguda con fusión *PML::RARA* • Leucemia mieloide aguda con fusión *RUNX1::RUNX1T1* • Leucemia mieloide aguda con fusión *CBFB::MYH11* • Leucemia mieloide aguda con fusión *DEK::NUP214* • Leucemia mieloide aguda con fusión *RBM15::MRTFA* • Leucemia mieloide aguda con fusión *BCR::ABL1 #* • Leucemia mieloide aguda con reordenamiento *KMT2A* • Leucemia mieloide aguda con reordenamiento *MECOM* • Leucemia mieloide aguda con reordenamiento *NUP98* • Leucemia mieloide aguda con mutación *NPM1* • Leucemia mieloide aguda con mutación *CEBPA #* • LMA relacionada a mielodisplasia Ψ # • LMA con otras alteraciones genéticas definidas *# Únicas alteraciones que requieren ≥ 20% de blastos* **5.2 LMA definida por diferenciación *(requieren ≥20% de blastos)*** • Leucemia mieloide aguda con mínima diferenciación • Leucemia mieloide aguda sin maduración • Leucemia mieloide aguda con maduración • Leucemia basofílica aguda • Leucemia mielomonocítica aguda • Leucemia monocítica aguda • Leucemia eritroide aguda • Leucemia megacarioblástica aguda **5.3 Sarcoma mieloide**

6. Neoplasias mieloides secundarias: *se consideran "calificadores" en caso de otro hallazgo clasificatorio establecido.* **6.1** Neoplasias mieloides post terapia citotóxica (LMA, SMD o SMD/NMP - pTC) **6.2** Neoplasias mieloides asociadas a predisposición germinal (***LMA***, *SMD, NMP o SMD/NMP)* • *Sin desórdenes plaquetarios o disfunción orgánica previa: CEBPA; DDX1; TP53* • *Con desórdenes plaquetarios preexistentes: RUNX1; ANKRD26; ETV6* • *Con potencial disfunción orgánica: GATA2; síndromes de fallo medular; telomeropatías; RASopatías; síndrome de Down; SAMD9; SAMD9L; BLM.*
7. Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y fusiones de genes de tirosina quinasa
8. Leucemias agudas de linaje mixto o ambiguo 8.1 Leucemia aguda de linaje ambiguo con anomalías genéticas definitorias: *BCR::ABL1; KMT2A; otras (ZNF384; BCL11B)* 8.2 Leucemia aguda de linaje ambiguo, definida inmunofenotípicamente: *B/mieloide; T/mieloide; tipos raros; NOS; indiferenciada.*
9. Neoplasias de células histiocíticas/dendríticas 9.1. Neoplasias de células dendríticas plasmocitoides 9.2. Neoplasias de células de Langerhans y otras células dendríticas 9.3. Neoplasias histiocíticas
10. Síndromes genéticos tumorales con predisposición a la neoplasia mieloide

Ψ E1l. LMA relacionada a mielodisplasia (LMA-RM): Neoplasia con ≥20 % de blastos que expresan un inmunofenotipo mieloide y presentan anomalías citogenéticas y/o moleculares específicas asociadas con SMD que surge de novo o después de un historial conocido de SMD o SMD/NMP (se excluyó terapia previa).
Diagnóstico LMA-RM: 1 alteración citogenética o molecular de las siguientes y/o antecedente de SMD o SMD/NMP. El criterio morfológico se eliminó de la clasificación diagnóstica.
Alteraciones citogenéticas LMA-RM: cariotipo complejo (≥3 anomalías); del(5q) o pérdida por t(5q) desequilibrada; monosomía 7, deleción 7q o pérdida por t(7q) desequilibrada; del(11q); del(12p) o pérdida por t(12p) desequilibrada; monosomía 13 o del(13q); del(17p) o pérdida por t(17p) desequilibrada; isocromosoma 17q; idic(X)(q13).

Alteraciones moleculares LMA-RM: *ASXL1; BCOR; EZH2; SF3B1; SRSF2; STAG2; U2AF1; ZRSR2.*

Tabla 2. Clasificación de neoplasias mieloides y leucemias agudas ICC 2022

1. Neoplasias mieloproliferativas
2. Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y fusiones de genes de tirosina quinasa
3. Mastocitosis
4. Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas
5. Citopenias clonales premalignas y síndromes mielodisplásicos
6. Desórdenes pediátricos y/o asociados a mutaciones germinales

7. Leucemias mieloides agudas **→ Leucemia promielocítica aguda (LPA) [≥10%]** *LPA con t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA; LPA con otros reordenamientos RARA* *Incluye LMA con t(1;17)(q42.3;q21.2)/IRF2BP2::RARA; t(5;17)(q35.1;q21.2)/NPM1::RARA; t(11;17)(q23.2;q21.2)/ZBTB16::RARA; cryptic inv(17q) o del(17) (q21.2q21.2)/STAT5B::RARA, STAT3::RARA; Otros genes rara vez se reordenan con RARA:TBL1XR1 (3q26.3), FIP1L1 (4q12), BCOR (Xp11.4).* **→ LMA con t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 [≥10%]** **→ LMA con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 [≥10%]** **→ LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A [≥10%]** **→ LMA con otros reordenamientos de KMT2A [≥10%]** *Incluye LMA con t(4;11)(q21.3;q23.3)/AFF1::KMT2A; t(6;11)(q27;q23.3)/AFDN::KMT2A; t(10;11)(p12.3;q23.3)/MLLT10::KMT2A; t(10;11)(q21.3;q23.3)/TET1::KMT2A; t(11;19)(q23.3;p13.1)/KMT2A::ELL; t(11;19)(q23.3;p13.3)/KMT2A::MLLT1 (ocurre predominantemente en población pediátrica).* **→ LMA con t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214 [≥10%]** **→ LMA con inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2; MECOM(EVI1) [≥10%]** **→ LMA con otros reordenamientos MECOM [≥10%]** *Incluye LMA con t(2;3)(p11-23;q26.2)/MECOM::?; t(3;8)(q26.2;q24.2)/MYC, MECOM; t(3;12)(q26.2;p13.2)/ETV6::MECOM; t(3;21)(q26.2;q22.1)/MECOM::RUNX1.* **→ LMA con otras translocaciones recurrentes raras (>10%) α** **→ LMA con t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1[≥20%]** *La categoría de SMD/LMA no se utilizará para LMA con BCR::ABL1 debido a su superposición con la progresión de LMC (fase acelerada).* **→ LMA con *NPM1* mutado [≥10%]** **→ LMA con mutaciones en marco de *bZIP CEBPA* [≥10%]** **→ LMA y SMD/LMA con *TP53* mutado [10-19% (SMD/LMA) y ≥20% (LMA)] β** **→ LMA y SMD/LMA con mutaciones genéticas relacionadas con mielodisplasia [10-19% (SMD/ LMA) y ≥20% (LMA)]:** *ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 o ZRSR2.* **→ LMA con anomalías citogenéticas relacionadas con mielodisplasia [10-19% (SMD/LMA) y ≥20% (LMA)]:** *cariotipo complejo (≥ 3 anomalías cromosómicas clonales no relacionadas en ausencia de otra clase que defina anomalías genéticas recurrentes), del(5q)/t(5q)/ add(5q), -7/del(7q), +8, del(12p)/t(12p)/add(12p), i(17q), -17/add(17p) o del(17p), del(20q) y/o anomalías clonales idic(X)(q13)* **→ LMA no especificado de otro modo (NOS) [10-19% (SMD/LMA) y ≥20% (LMA)]Δ** **→ Sarcoma mieloide**
8. Proliferaciones mieloides asociadas con el síndrome de Down
9. Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas
10. Leucemia aguda de linaje ambiguo → Leucemia aguda indiferenciada → Leucemia aguda de fenotipo mixto (MPAL) con t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR::ABL1* → MPAL, con t(v;11q23.3); *KMT2A* reordenado → MPAL, B/mieloide, NOS → MPAL, T/mieloide, NOS
11. Leucemia/linfoma linfoblástico B
12. Leucemia/linfoma linfoblástico T

Nota: el % indicado en cada entidad hace referencia al % de blastos requeridos para el diagnostico en SP o MO.
αAlteraciones genéticas raras: t(1;3)(p36.3;q21.3)/PRDM16::RPN1;
t(1;22)(p13.3;q13.1)/RBM15::MR- TF1 (megacarioblástica);
t(3;5)(q25.3;q35.1)/NPM1::MLF1; t(5;11)(q35.2;p15.4)/NUP98::NSD1;
t(7;12)(q36.3;p13.2)/ETV6::MNX1; t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP;
t(10;11)(p12.3;q14.2)/PI- CALM::MLLT10; t(11;12)(p15.4;p13.3)/NUP98::KMD5A;
NUP98 y asociados; t(16;21)(p11.2;q22.2)/ FUS::ERG;
t(16;21)(q24.3;q22.1)/RUNX1::CBFA2T3; inv(16)(p13.3q24.3)/CBFA2T3::GLIS2.
βLMA-TP53: VAF≥10% con o sin pérdida del alelo TP53 salvaje
Δ LMA-NOS: independiente de la presencia o ausencia de displasia morfológica

Tabla 3. Calificadores de neoplasias hematológicas con diagnóstico específico (no clasificatorio) – ICC 2022

1. Relacionada con tratamiento Antecedente de exposición a quimioterapia, radioterapia, intervenciones inmunológicas.
2. Progresión de síndrome mielodisplásico (SMD) SMD debe ser confirmado por diagnóstico estándar
3. Progresión de síndrome mielodisplásico/neoplasia mieloproliferativa (SMD/NMP) SMD/NMP debe confirmarse mediante diagnóstico estándar
4. Predisposición de la línea germinal → Sin afección constitucional orgánica múltiple: *CEBPA; DDX41; TP53* → Asociado con un desorden plaquetario constitucional: *RUNX1; ANKR26; ETV6* → Asociado con un desorden constitucional con afección orgánica múltiple: *GATA2; SAMD9; SAMD9L;* síndromes de fallo medular; LMMJ asociada a NF; LMMJ asociada al síndrome CBL; NH asociadas al síndrome de Down. → LLA con predisposición germinal: *PAX5; IKZF1*

Nota: es considerado el antecedente personal médico como un "calificador" otorgando relevancia clasificatoria a la caracterización del perfil genético.

Tabla 4. Diferencias entre las clasificaciones y el porcentaje de blastos requeridos para el diagnóstico de LMA

	ELN 2022 & ICC2022	**OMS 2022**
SMD/LMA (sin alteraciones genéticas que definen LMA)	10-19%	Designado como SMD-IB2 (10-19% MO o 5-19%SP bastones de Auer)
Alteraciones genéticas relacionadas a SMD	≥20%	≥20% (LMA-RM incluidas dentro de LMA con alteraciones genéticas definidas)
LMA con alteraciones genéticas definidas. BCR::ABL1 Mutación CEBPA	≥ 10% MO/SP ≥20% ≥ 10% MO/SP Incluye sólo mutaciones bzip	Independiente del % de Blastos ≥20% ≥ 20% MO/SP Incluye mutaciones bialélicas y bzip
LMA mutación TP53	Entidad separada en la clasificación jerárquica. ≥20% (VAF >10%)	-
LMA relacionada c/terapia	Añadida como calificador de diagnóstico	Incluido como entidad separada "LMA-pTC"(NM-pCT)
Definida por diferenciación	-	≥20%
NOS	≥20%	-

III. Evaluación clínica y diagnóstica

a. Anamnesis:

- Datos demográficos
- Antecedentes personales y familiares, especificando trastornos hematológicos previos (citopenias, PTI, diátesis hemorrágicas, neoplasias hematológicas, etc,) y oncológicos.
- Exposición ambiental/laboral.
- Comorbilidades.
- Exposición a terapia citotóxica. *Ver tabla 5.*
- Predisposición a infecciones/inmunosupresión.
- Disfunción orgánica.

Tabla 5. LMA-pTC

Característica	Inhibidores topoisomerasa II	Agentes alquilantes/Radioterapia
Latencia	2-3 años	5-7 años
Alteraciones citogenéticas/ moleculares	*KMT2/11q23; RUNX1/21q22; RARA/17q21.2.*	-7; –5; Cariotipo complejo; *TP53*
SMD previo	Infrecuente	Frecuente

b. 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 de compromiso del sistema nervioso central (SNC) es muy baja y los pacientes pueden ser totalmente asintomáticos. En presencia de trastornos fenotípicos y/o disfunción orgánica no relacionada a LMA se debe considerar una potencial neoplasia con predisposición germinal según corresponda.

c. Laboratorio

Hemograma, frotis de sangre periférica, coagulograma, química general y serologías virales

Los casos de LMA que presentan recuentos leucocitarios superiores a 100.000/µL son considerados hiperleucocitarios. El riesgo de presentar leucostasis, así como de síndrome de lisis tumoral (espontáneo o 2° al tratamiento) y compromiso del SNC, es considerado a partir de 50.000/µL.

d. Evaluación de la médula ósea

La punción - aspiración de médula ósea (PAMO) es el procedimiento de rutina para la evaluación citomorfológica, citoquímica, inmunofenotípica, citogenética y molecular. En hiperleucocitarios, estas determinaciones pueden realizarse en sangre periférica.

IMPORTANTE: es fundamental disponer de muestras anticoaguladas con EDTA y heparina para cumplir con los requisitos pre-analíticos de las distintas técnicas de diagnóstico.

Figura 1. Técnicas de estudio y optimización de la muestra ver figura 1 cap LLA

La biopsia de médula ósea (BMO) se recomienda realizarla en todos los pacientes al diagnóstico.

- **Citomorfología:** medulograma o sangre periférica (SP) (recuento de 500 o 200 células respectivamente) con tinción de May-Grünwald Giemsa
- **Citoquímica:** mieloperoxidasa (MPO), esterasa específica granulocítica (cloroacetoesterasa - ClAE) y esterasas no específicas para el linaje monocítico (alfa-naftilacetoesterasa o ANAE y la alfa-naftilbutiratoesterasa o ANBE)- fluoruro Na+ sensibles. La MPO es el marcador más específico de linaje mieloide y el criterio de positividad es ≥3% en blastos.

Ver demás estudios diagnósticos en sección “técnicas de estudio” (inmunofenotipo y perfil genético).

e. Estudios complementarios al diagnóstico

- Ecografía abdominal
- TC de tórax y senos paranasales
- Ecocardiograma doppler
- TC/RMN de cerebro y punción lumbar: Ver sección de compromiso de SNC.
- Test de embarazo y consulta ginecológica sobre fertilidad (mujeres edad fértil) y criopreservación de esperma (hombres) de acuerdo con posibilidad y preferencia.
- Scores de comorbilidades (Charlson, ECOG, Test geriátrico, etc).
- CONSIDERAR: evaluación odontológica y psicológica.
- Deben realizarse estudios de histocompatibilidad (HLA) al diagnóstico de la enfermedad en pacientes candidatos a trasplante alogénico de CPH.
- PET/CT, en caso de sospecha clínica de enfermedad extramedular

→ La evaluación diagnóstica de este grupo de entidades debe llevarse a cabo por un equipo multidisciplinario con experiencia en el manejo de las mismas.
→ Se resalta la importancia sospechar y/o identificar las neoplasias mieloides con predisposición germinal (NMPG) por el impacto que implica en el manejo terapéutico, en la selección de un potencial donante de CPH y para poder brindar consejo genético familiar adecuado. Investigar en caso de:
Antecedente personal de ≥2 neoplasias, una de ellas hematológica
Antecedente personal de neoplasia hematológica y ≥1 de las siguientes:
• Familiar de 1ª/2da generación con una neoplasia hematológica;
• Familiar de 1ª/2da generación con un tumor sólido con ≤50 años de edad;
• Familiar de 1ª/2da generación con una anomalía hematológica.
Presencia de una mutación en un gen potencialmente germinal, especialmente si se mantiene mutado una vez alcanzada la remisión
Desarrollo de una neoplasia hematológica a temprana edad (ej: SMD ≤ 40 años)

IV. Caracterización biológica

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 enfermedad residual medible (ERM). (Tabla 6 y 7)

Tabla 6. 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, CD10, CD35, CD64, CD14, CD3OOe, CD11b, CD36, Esterasa no específica (NSE), lisozima, CD11c
Megacariocítico	CD41 (glicoprot. IIb/IIIa), CD61 (glicoprot. IIIa), CD42a, CD42b, (glicoprot. Ib),
Eritroide	CD235 (glicoforina A), CD71, CD105, CD36
Basófilo, mastocito y dendrítica Plasmocitoide	CD123, CD203, CD22, CD4
Marcadores aberrantes	CD56, CD19, NG2, CD7, CD25, CD9

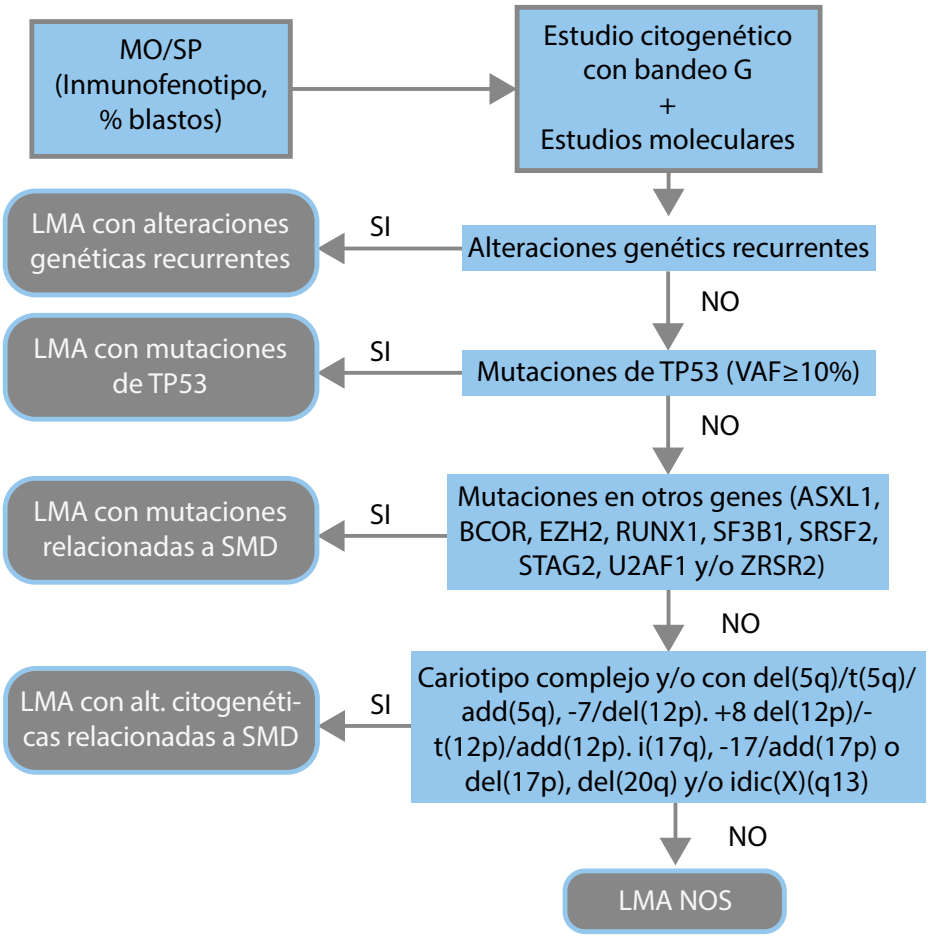
Tabla 7. Inmunofenotipo asociado a alteraciones citogenéticas/moleculares recurrentes

Inmunofenotípico	Cariotipo	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::RARA*
MPO+, CD13+, CD33+, CD2+, HLA-DR+	inv(16)(p13.1q22) t(16;16)(p13.1;q22)	*CBFB::MYH11*
SMD previo	Infrecuente	Frecuente
Pronóstico	Intermedio	Pobre

b. Perfil genético

La caracterización genética es fundamental para el manejo de las LA proporcionando información para definir el tipo de LMA, categorizar el riesgo pronóstico, tomar decisiones terapéuticas, así como para el seguimiento y la evaluación de la respuesta al tratamiento. La figura 2 muestra un algoritmo que permite la clasificación de las LMA basado en las recomendaciones de *European Leukemia Net* (ELN) del año 2022, una vez obtenidos los resultados citogenéticos y moleculares.

Figura 2. Algoritmo para clasificación de entidades dentro de las LMA, basado en las recomendaciones de ELN (2022).



El estudio citogenético convencional (bandeo G) es **imperativo** en la evaluación diagnóstica de las LMA, debiendo ser analizadas un mínimo de 20 metafases para definir el cariotipo como normal.
En ocasiones la presentación clínica y el inmunofenotipo son orientativos del subtipo genético (Tabla 7). En esos casos, y si no se evidencian en el cariotipo, se puede realizar la búsqueda del rearreglo mutación específica por técnicas de FISH, RT-PCR y/o técnicas de secuenciación, especialmente útiles para evidenciar alteraciones crípticas (ver figura 3 y tabla 8).
Ante la sospecha clínica, inmunofenotipo y/o morfología compatible con LPA, se recomienda evaluar el rearreglo *PML::RARA* por FISH o RT-PCR o rearreglos del gen *RARA* por FISH (permite detectar otros rearreglos poco frecuentes).

Figura 3. Algoritmo de estudios citogenéticos-moleculares para el diagnóstico de LMA.

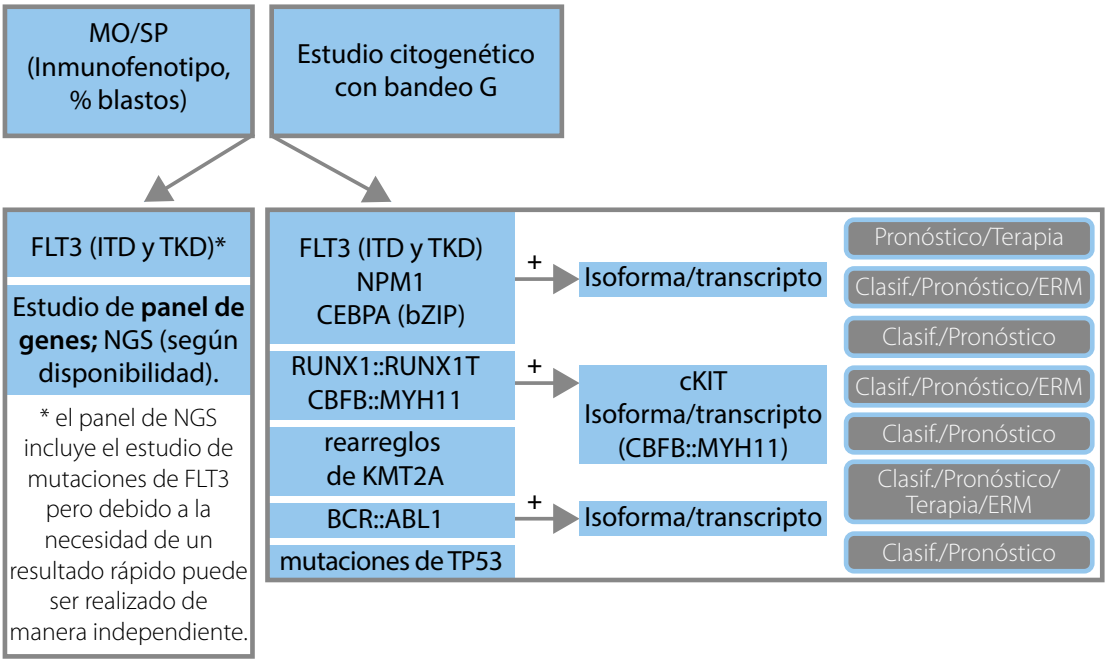


Tabla 8. Técnicas disponibles para estudios moleculares en LMA.

Alteración	RT-PCR	PCR (ARN/ADN)	FISH	Utilidad
t(8;21)	*RUNX1::RUNX1T1*		*RUNX1::RUNX1T1*	Clasif./ Pronóstico/ERM
inv(16) o t(16;16)	*CBFB::MYH11*		*CBFB* *	Clasif./ Pronóstico/ERM
t(9;11)	*MLLT3::KMT2A*		*KMT2A* *	Clasif./ Pronóstico/ERM
t(9;22)	*BCR::ABL1*		*BCR::ABL1*	Clasif./ Pronóstico/ ERM/ Terapia
t(6;9)			*DEK::NUP214*	Clasif./Pronóstico
		NPM1		Clasif./ Pronóstico/ERM
		CEBPA (bZIP)		Clasif./Pronóstico
		RUNX1		Clasif./Pronóstico
		cKIT		Pronóstico
		FLT3 (ITD y TKD)		Pronóstico/Terapia
		ASXL1		Clasif./Pronóstico
		TP53	*Deleción TP53*	Clasif./Pronóstico
		IDH1 y 2		Pronóstico/Terapia
t(4;11)	*AFF1::KMT2A*		*KMT2A**	Clasif./ Pronóstico/ERM

**Sonda break apart evidencia reordenamiento*

La determinación del perfil genético completo sólo es posible a través de las técnicas de secuenciación como NGS, que estudian múltiples mutaciones y rearreglos de genes en simultáneo. De esa manera, se logra clasificar y determinar correctamente el riesgo de cada paciente, así como también predecir su evolución. Sin embargo, el nuevo escenario genético-molecular de las LMA puede requerir un tamizaje rápido de algunas alteraciones por PCR convencional, como es el caso de FLT3 (ITD y TKD).

Se recomienda preservar muestra al diagnóstico previo a la indicación del tratamiento para el estudio por NGS. Es imprescindible conocer el panel de genes disponible y la tecnología utilizada a fin de que el estudio de NGS incluya los genes relevantes y pueda aportar la información necesaria para el paciente en estudio.

Secuenciación de nueva generación (NGS):

La NGS permite la secuenciación de un panel de genes diana (TS, *Targeted Sequencing*), del genoma completo (WGS, *Whole-Genome Seguencing*) o únicamente de la región codificante del genoma (WES, *Whole-Exome sequencing*) dependiendo de la tecnología y el protocolo utilizado. En particular para las neoplasias mieloides, se recomienda la utilización de paneles que permiten obtener información de genes específicos relevantes en la patogénesis de la enfermedad con una alta profundidad de cobertura. Los paneles disponibles en nuestro medio incluyen entre 40-63 genes (completos, algunos exones, y regiones "*hot spo*t o calientes"), algunos de ellos, también están diseñados para detectar alteraciones en el número de copia y reordenamientos de manera simultánea. La sensibilidad de los ensayos de NGS normalmente están determinados por la profundidad de cobertura alcanzada y, en general, la utilización de paneles permite detectar variantes con una sensibilidad del 2-5%. Por lo tanto, además de detectar las variantes "*drivers*" o fundadoras, también colabora en determinar la arquitectura de la progresión clonal. Si se tiene en consideración el número de genes analizados de manera simultánea con la misma muestra y la sensibilidad alcanzada, la metodología resulta costo-efectiva.

La frecuencia alélica de la variante (VAF) corresponde a la proporción de lecturas de la región de interés que contienen una variante (secuencia alternativa) respecto del total de lecturas en la posición. Se considera una medida semicuantitativa de la abundancia de la variante detectada. Este valor puede verse afectado por múltiples mecanismos que incluyen aneuploidías cromosómicas, amplificaciones/deleciones en el gen donde se encontró la variante, o regiones de pérdida de heterocigocidad (LOH) manteniendo (por ej. disomías uniparentales) o no el número de copias. Algunos de estos mecanismos pueden evidenciarse según el abordaje de la metodología de secuenciación o al complementar con matrices (CGH o SNP) o FISH.

- El uso generalizado de TS ha llevado a la identificación de variantes genéticas heredadas de forma germinal en ciertos genes que comúnmente se encuentran mutados dentro de neoplasias hematológicas.
- Independientemente de la sospecha clínica, técnicamente las NMPG pueden sospecharse cuando se presentan con una VAF entre 30-60% (estado heterocigoto) o >80% (estado homocigoto o LOH) y su presencia debe confirmarse en un tejido con baja probabilidad de sufrir mutaciones somáticas y donde pueda excluirse la contaminación con células hematopoyéticas, siendo el cultivo de fibroblastos el patrón oro. Dada la complejidad técnica de trabajar con cultivo de fibroblastos en nuestro medio, otros tejidos utilizados/aceptados para la búsqueda de variantes germinales son los folículos pilosos, biopsias de piel o hisopado de mucosa yugal, siempre que se excluya la contaminación del mismo con sangre periférica.
- Las NMPG también puede ser confirmadas por la detección de una mutación con VAF elevado (30-60%) en 2 o más familiares del paciente.
- Este grupo de neoplasias deben sospecharse especialmente en ciertos pacientes teniendo en cuenta su historia personal/familiar (ver sección "Evaluación clínica y diagnóstico"). Sin embargo, considerar que la variante germinal puede aparecer *de novo* en el caso índice y que la penetrancia en algunos casos es variable, por lo que la ausencia de historia familiar no excluye la presencia de NMPG. Además, se deben considerar como posibilidad diagnóstica en todos los pacientes con una malignidad hematopoyética independientemente de la edad, ya que algunos alelos de predisposición de la línea germinal, como *DDX41*, pueden conducir a neoplasias malignas hematopoyéticas en pacientes adultos mayores o ancianos.

V. Factores pronósticos

Las alteraciones citogenéticas y moleculares son los factores pronósticos más importantes para predecir respuesta completa (RC), recaída/refractariedad (RR) y sobrevida global (SG). Sin embargo, la ERM tiene valor pronóstico independiente en los pacientes que alcanzan RC, respuesta completa con recuperación hematológica incompleta (RCi) o respuesta completa con recuperación hematológica parcial (RCh), por lo que el grupo de riesgo genético/molecular inicial puede modificarse en el curso de la enfermedad por el impacto de la ERM durante el tratamiento. La tabla 5 muestra la clasificación de riesgo de acuerdo a las alteraciones citogenéticas y moleculares según la ELN 2022: favorable, intermedio y adverso.

Tabla 9. Grupos de riesgo ELN (2022)

Grupo	Subtipos
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1)/*RUNX1::RUNX1T1* inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22)/*CBFB::MYH11* *NPM1* mutado sin *FLT3-ITD* *CEBPA* mutado en marco de *bZIP*
Intermedio	*NPM1* mutado con *FLT3-ITD* *NPM1 wild-type* con *FLT3-ITD* (sin lesiones genéticas de riesgo adverso) t(9;11)(p21.3;q23.3)/*MLLT3::KMT2A* Anomalías citogenéticas y/o moleculares no clasificadas como favorables o adversas
Adverso	t(6;9)(p23.3;q34.1)/*DEK::NUP214* t(v;11q23.3)/*KMT2A* rearreglado t(9;22)(q34.1;q11.2)/*BCR::ABL1* t(8;16)(p11.2;p13.3)/*KAT6A::CREBBP* inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1) t(3q26.2;v)/*MECOM(EVI1)* rearreglado -5 o del(5q); -7; -17/alt(17p) Cariotipo complejo, cariotipo monosómico *ASXL1. BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2* mutados *TP53* mutado

- **CBFB (t(8;21)(q22;q22.1) e inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22)).** Las mutaciones concurrentes del gen *KIT* y/o *FLT3* no afectan la categorización de riesgo favorable en las LMA CBFB. Sin embargo, algunas publicaciones sugieren que la mutación del gen *KIT* podría estar asociada con peor pronóstico, por lo que se aconseja monitorear la ERM por la técnica de mayor sensibilidad disponible. La ERM negativa anularía el efecto negativo del *KIT* mutado sobre el pronóstico de la enfermedad. La presencia de alteraciones secundarias es frecuente en pacientes con t(8;21) e inv(16), sobre todo en los primeros, y suele involucrar a los cromosomas 8, 9, 21 y 22. En ninguno de los dos grupos citogenéticos tienen un impacto significativo sobre el pronóstico, aunque algunos estudios sugieren un peor pronóstico en t(8;21) cuando son acompañadas de la del(9q), y mejor pronóstico para la inv(16) cuando se acompañan de trisomía 22 y/o pérdida de cromosomas sexuales.
- ***NPM1.*** Las LMA con *NPM1* mutado son de riesgo favorable, excepto que se presente junto con FLT3-ITD (riesgo intermedio) o con alteraciones citogenéticas de riesgo adverso.
  CEBPA. Únicamente las mutaciones "en marco" del gen *CEBPA* a nivel de la región bZIP son consideradas de riesgo favorable, independientemente del compromiso mono o bialélico.
- ***FLT3.*** Las mutaciones en *FLT3* incluyen las duplicaciones internas en tándem *(FLT3-ITD)* y las mutaciones en el dominio quinasa D835 o I836 *(FLT3-TKD)* cuyas frecuencias son 30% y 10% respectivamente. Ambas representan blancos terapéuticos para el uso de inhibidores. Los pacientes con mutación *FLT3-ITD* (que no cumplan criterios para otra categoría de riesgo) son considerados de riesgo intermedio independientemente de la relación alélica cuando son tratados con midostaurina, mientras que FLT3-TKD no determina el riesgo. El método recomendado para la evaluación de mutaciones de FLT3 es por análisis de fragmentos de acuerdo a ELN 2022.
- **KMT2A.** Los reordenamientos del gen *KMT2A* son de riesgo adverso, excepto la t(9;11)(p21.3; q23.3)/MLLT3::KMT2A que confiere riesgo intermedio. Se excluyen del riesgo adverso la duplicación parcial en tándem del gen *KMT2A*.
- **Cariotipo complejo/monosomal.** El cariotipo complejo (CC) se define como la presencia de ≥ 3 anormalidades cromosómicas no relacionadas en ausencia de otras alteraciones genéticas definidas y se considera de riesgo adverso. El cariotipo hiperdiploide, con 49 o más cromosomas, es raro en LMA (< 2% de los casos) y no es considerado complejo. Por lo tanto, en ausencia de otras alteraciones de alto riesgo, debe ser considerado de riesgo intermedio. Una categoría citogenética con particular mal pronóstico es el "cariotipo monosomal" (CM) definido por la presencia de al menos dos monosomías autosómicas (excluye pérdida de los cromosomas sexuales X o Y) o una monosomía autosómica en combinación con al menos una alteración estructural (excepto alteraciones en el CBF).

Las **mutaciones en genes relacionados a mielodisplasia** *(ASXL1. BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2)* no deberían ser usadas como factor pronóstico si coexisten con otras alteraciones que definen riesgo favorable.

- ***TP53***. Las mutaciones de *TP53* se presentan en 2-18% de LMA, principalmente en pacientes con CC o CM y definen riesgo adverso con VAF ≥ 10% independientemente del compromiso mono o bialélico. Estos pacientes tienen escasa respuesta a la quimioterapia (QT) convencional.
- ***IDH1/IDH2.*** Mutaciones en *IDH1* e *IDH2* 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*). No existe evidencia suficiente al momento para determinar su impacto en el pronóstico y no modifica la conducta terapéutica inicial, aunque representan un blanco terapéutico.
- ***RUNX1.*** Las mutaciones de *RUNX1* confieren pronóstico desfavorable y están presentes en el 10% de las LMA. Se asocia con la edad avanzada, sexo masculino, cambios displásicos y mutaciones genéticas concurrentes.

VI. Tratamiento

El tratamiento de la LMA consiste en una fase de inducción para lograr la remisión de la enfermedad y otra de consolidación para erradicar la enfermedad residual que, dependiendo de las características del paciente y de la enfermedad, puede ser QT y/o trasplante alogénico (AloTCPH).

Las estrategias terapéuticas van a depender de las características del paciente (edad- PS- patologías previas o uso de quimioterápicos), como también de las características citogenéticas, moleculares y de ERM.

1. Adultos jóvenes (18-65/70 años)

a- Tratamiento de inducción a la remisión

Consiste en el tradicional esquema "7+3", que incluye 7 días de infusión continua intravenosa de citarabina (Ara-C) 100-200 mg/m² más 3 días de una antraciclina: daunorrubicina (DNR) 60-90 mg/m² mitoxantrona (MTT) 12 mg/m² o idarrubicina (IDA) 12 mg/m². (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.

Modificaciones al esquema estándar

- En pacientes menores a 45 años, Altas dosis de Ara-C (HiDAC) han demostrado aumentar la tasa de RC, la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y SG, en un trabajo del EORTC-GIMEMA.
- Esquemas como FLAG /FLAG-IDA son otras alternativas propuestas para tratamiento de inducción.

- En LMA con mutación del *FLT3 (ITD* o *TKD)* se incorpora midostaurina 50 mg cada 12 hs vía oral (VO) desde el día 8 al 21, tanto en la inducción como en la consolidación. En aquéllos que reciban AloTCPH como terapia de consolidación, por el momento no hay una estrategia de mantenimiento posterior que esté aprobada.
- Pacientes con alteraciones del CBF o NPM1 mutada tienen especial avidez por la citarabina, por lo que se benefician con esquemas con altas dosis de esta droga y análogos de purina, ya que estos últimos aumentan la concentración intracelular del metabolito activo del Ara-C (FLAG-IDA, CLAG-M) más inmunoterapia con gemtuzumab ozogamicina (GO). Ej: FLAG-IDA + GO. Esta combinación tiene un grado de recomendación grado 1A. Sin embargo, GO no está disponible en Argentina. En pacientes de más de 60 años, o que por el performance se considere no apto para recibir r HiDAC, el esquema 7+3 con GO es una opción aceptable.

Evaluación de respuesta

- Si bien no es una recomendación firme y universal, sugerimos evaluación morfológica de MO a los 14 días de la inducción para eventual conducta. Tabla 10.

Tabla 10. LMA-Inducción: conducta en MO +14/21

Aplásica/ hipocelular	Aguardar recuperación
Hipocelular con blastos	Reevaluar a los 7 días. (Considerar repetir esquema "7+3")
Hipercelular con blastos	Reinducción (*)

(*) Al día +28/35, evaluación morfológica y por CFM (Tabla 11).

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.
La ERM por CFM al final de la inducción se propone como un factor pronóstico relevante y como herramienta para dirigir la terapéutica posterior, individualizando el caso dependiendo del tipo de leucemia y factores pronósticos del diagnóstico. (Ver sección "Monitoreo de ERM en LMA").

Tabla 11. LMA-Inducción: conducta en MO +28/35

Respuesta completa (RC)	• <5% de blastos en medulograma • Reconstitución de la hemopoyesis • Resolución de infiltrados extramedulares	Consolidación según riesgo
RC con ERM negativa	• RC con CFM o PCR negativa (ver sección "Monitoreo de ERM en LMA")	
Sin RC	• Falla en lograr RC	Reinducción: opciones terapéuticas: • Ara-C (1.5 a 3 g/m² c/12hs por 3 días) ± antraciclinas • FLAG-IDA/CLAG-M • Ensayo clínico

Nota: se considera LMA refractaria cuando no se logra RC con 2 ciclos de tratamiento de inducción

b- Tratamiento de consolidación
Depende fundamentalmente del grupo de riesgo citogenético/molecular; para ello, recomendamos basarnos en la clasificación de riesgo de la ELN del 2022. Las estrategias de consolidación son 2: quimioterapia o AloTCPH.

♦ Riesgo favorable
La indicación es Ara-C 1,5 g/m² cada 12 hs por 6 dosis totales, en 3 días consecutivos (menos tiempo de aplasia post quimioterapia) o en días alternos (1-3-5), por 2 a 4 ciclos, dado que la probabilidad de recaída suele ser menor a la mortalidad relacionada al tratamiento.
Dosis mayores se encuentran por encima de la meseta terapéutica por lo que agregarían mayor toxicidad sin aumentar el efecto antileucémico. El agregado de antracíclicos podría tener un beneficio en pacientes con grupo de riesgo adverso.
El trasplante autólogo de CPH (autoTCPH) es una alternativa a las consolidaciones con altas dosis de citarabina, en un subgrupo de pacientes.
Pacientes con *FLT3* mutado tienen indicación del agregado de midostaurina al tto de consolidación y aquéllos con mutaciones del CBF o NPM1 del agregado de GO, como ya ha sido mencionado anteriormente.

♦ Riesgo intermedio
- Candidatos a trasplante: la indicación es AloTCPH relacionado o no relacionado.
- No candidatos a trasplante: quimioterapia con Ara-C.

♦ 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).

Es importante señalar en primer lugar que cuando hablamos de LMA, la edad media de presentación es 68-70 años; se trata de hecho de una enfermedad que afecta en mayor proporción a los adultos mayores. Muchos pacientes con LMA son diagnosticados a una edad avanzada, con un peor pronóstico por tener menores tasas de RC, mayor refractariedad, y una SG a 5 años de 5-10%.

Entonces ante una LMA en un adulto mayor:
→ Definir la aptitud ante la QT intensiva
→ Conocer el riesgo citogenético molecular
→ Conocer los diversos esquemas de tratamiento
Para una identificación de aquellos adultos mayores aptos se recurre a cuatro o cinco variables de manera conjunta que nos permiten definir si un paciente es FIT (apto para recibir QI), UNFIT (no apto para recibir QI) o FRÁGIL (que recibirá medidas de soporte mínimas). Estas variables son: ***el estado funcional (PS), el índice de comorbilidades y una evaluación geriátrica que incluya el estado cognitivo, nutricional y el entorno o contención social del paciente (Tabla 11).***

El PS se mide de 0 a 4, con una mortalidad temprana elevada para este grupo etario cuando el estado funcional es de 2 o más.
Las comorbilidades se miden con el índice de Charlson (CCI) o índice de comorbilidades de Trasplante de Sorror (HCT-CI).

Tabla 10.- Índice de Charlson modificado

Enfermedad vascular cerebral (ACV)	**1**
Diabetes *(c/lesión de órgano blanco: ej. renal)	**1**
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*	**1**
Insuficiencia cardiaca**	**1**
Demencia	**1**
Enfermedad arterial periférica (sintomática)	**2**
Insuficiencia renal crónica	**1 (creatinina > 2 mg) o 2 si en diálisis**

**Con lesión de órgano blanco, renal (creatinina elevada) arterial (coronario, vascular periférico o enfermedad cerebrovascular)*
*** Disnea grado 2 o más) en el Sorror evaluación funcional < 65%*
**** Insuficiencia cardiaca no reversible o FEY no reversible <40% (la no reversibilidad es un hecho más común en el adulto mayor*

https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci
https://www.mdcalc.com/hematopoietic-cell-transplantation-specific-comorbidity-index-hct-ci

Un índice de Charlson mayor a 2 determina que el paciente es no apto

- **Evaluación geriátrica mínima:**
  Paciente No apto = incapaz de una de las siguientes

Escalas de la vida diaria (IADSL) Katz. Barthel
→ Higiene personal diaria
→ Aspecto personal o presentación
→ Preparación de la comida
→ Vestimenta (vestirse o desvestirse)
→ Movilidad física
→ Transporte
→ Realiza compras
→ Se maneja financieramente

Tabla 11.- PS o Ecog + comorbilidades de Charlson + evaluación geriátrica

Apto	PS < 2, sin comorbilidades, y evaluación geriátrica normal
No apto	PS de 2 o > Charlson abreviado >2, evaluación geriátrica con alteraciones
Frágil	Mucha carga de comorbilidad, o un Ecog >2 o una evaluación geriátrica muy alterada

♦ Protocolos de tratamiento en adultos mayores (ver figura 5)

a- Pacientes aptos

Quimioterapia estándar o intensiva ("7+3")

- Pacientes aptos y citogenético/molecular de riesgo favorable.
- En pacientes aptos se recomienda retrasar el inicio del tratamiento y adaptarlo según el perfil citogenético molecular. El tratamiento debe intentar ser individualizado, considerando las características particulares de cada paciente, y consensuarlas.

Esquemas no intensivos* (Citarabina bajas dosis, hipometilantes +/- venetoclax)

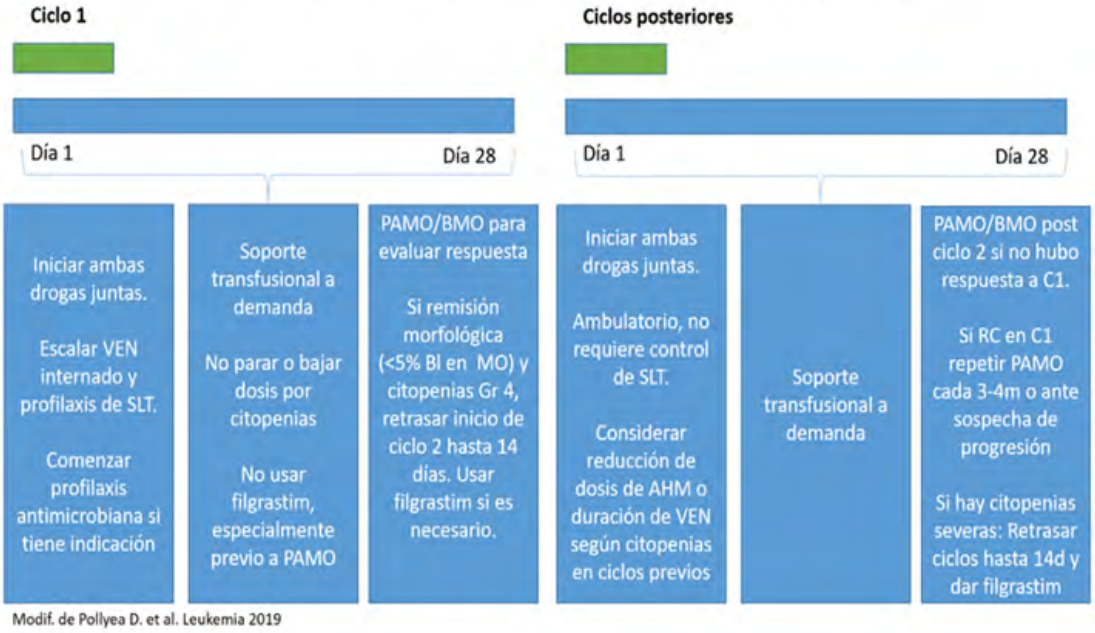
- Paciente con citogenético/molecular intermedio/desfavorable
- LMA 2ª.

b- Pacientes no aptos

Esquemas no intensivos* **(Citarabina bajas dosis, hipometilantes +/- venetoclax)**
(Ver anexo "Esquemas de tratamiento en LMA")

*En el estudio VIALE A, el venetoclax en combinación con azacitidina (a dosis habituales), en ciclos cada 28 días, hasta progresión de enfermedad o toxicidad limitante demostró mayor SG comparada a tratamiento con azacitidina (14,7 vs 9,6 meses). En el estudio VIALE C el venetoclax combinado con bajas dosis de citarabina, también demostró beneficios en la SG (8,4 vs 4,1 meses) comparado con dosis bajas de citarabina en una población de pacientes mayores, con una mediana de edad de 76 años en ambos grupos.
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 de leucocitos menor a 25x10⁹/l y podrían hospitalizarse para la primera dosis) y realizar la dosis recomendada en forma ascendente.

Figura 4. Manejo de esquema azacitidina + venetoclax



Modif. de Pollyea D. et al. Leukemia 2019

La biodisponibilidad del venetoclax se ve modificada significativamente en su interacción con otras drogas, como por ejemplo antifúngicos utilizados para profilaxis. En caso de combinarlos se recomienda la reducción de la dosis del venetoclax (Ver tabla 14).

Tabla 14.- Ajuste de dosis de venetoclax en combinación con antifúngicos

Antifúngico	Recomendación por prospecto (ven mg/D)
Posaconazol	70
Voriconazol	100
Isavuconazol, fluconazole	200
Caspofungina, equinocandinas	400

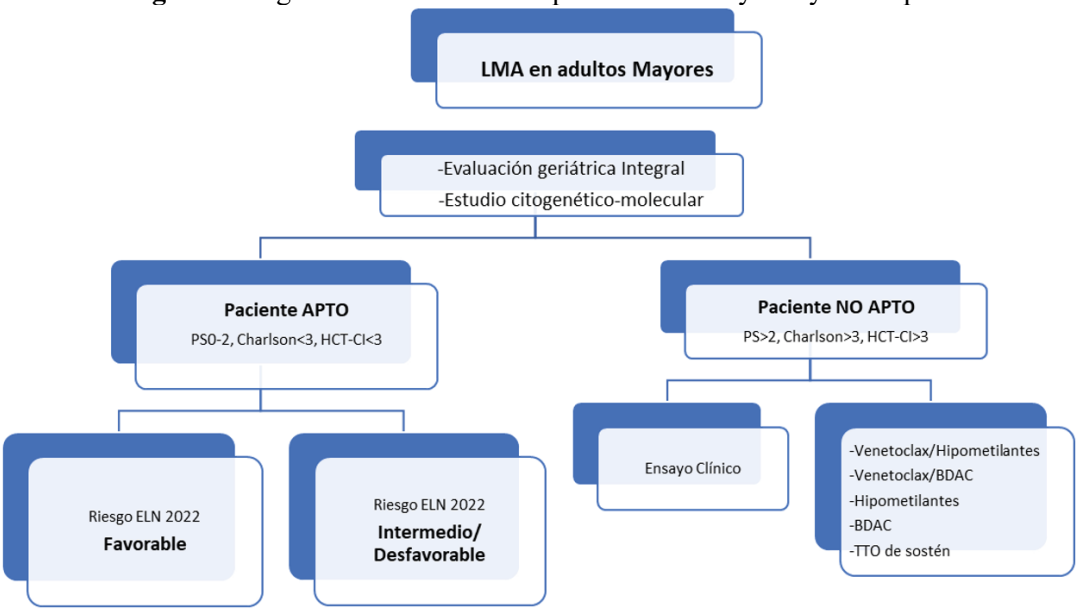
Una preocupación actual es la toxicidad elevada de este esquema, principalmente hematológica. Ante citopenias prolongadas en ciclo 1, luego de alcanzar la RC, se recomienda reducir días de venetoclax y/o reducción de dosis y días de hipometilantes.

Hipometilante oral

La azacitidina oral fue aprobada, para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con LMA que alcanzaron RC o RCi tras el tratamiento de inducción con o sin tratamiento de consolidación y que no se consideran candidatos a AloTCPH, incluidos los que eligen no someterse al mismo.

c-Pacientes no aptos/frágiles: hidroxiurea 1-2 gr/m²/día como citorreductor y soporte transfusional con hemoderivados

Figura 5. Algoritmo de tratamiento para adultos mayores y/o no aptos



VII. Criterios de respuesta

Tabla 15. Criterios de respuesta ELN 2022

Respuesta*	Definición
RC[1]	Blastos en MO <5% Ausencia de blastos circulantes o de blastos con bastones de Auer Ausencia de enfermedad extramedular PMN ≥1.000/µL Plaquetas ≥ 100.000/µL
RCh[1-2-3]	Blastos en MO <5% Ausencia de blastos circulantes o de blastos con bastones de Auer Ausencia de enfermedad extramedular PMN ≥500/µL Plaquetas ≥ 50.000/µL

RCi[1-3]	Blastos en MO <5% Ausencia de blastos circulantes o de blastos con bastones de Auer Ausencia de enfermedad extramedular PMN < 1000/µL Plaquetas < 100.000/µL
EMLL[2-4]	Blastos en MO < 5% Ausencia de blastos circulantes o de blastos con bastones de Auer Ausencia de enfermedad extramedular Sin requerimiento de recuperación hematológica
RP[2]	Criterios de RC Blastos en MO 5-25% Descenso % de blastos respecto al basal ≥ 50%
NR	Pacientes evaluables que no cumplen criterios previamente descriptos
NE	Sin posibilidad de evaluar respuesta por muerte, pérdida de seguimiento o muestra de MO técnicamente inevaluable.
RC, RCh o RCi con ERM neg[5]	Definida por CFM o qRT-PCR Debe confirmarse a las 4 semanas Es incluída en esta categoría la ERM-LL[6]
Refractariedad	Si NR en el punto de referencia definido para designar respuesta*
Recaída	Luego de lograr RC, RCh o RCi: Blastos en MO ≥5% Blastos circulantes en ≥2 muestras de SP separadas ≥ 1 semana Enfermedad extramedular
Recaída de ERM	Luego de lograr RC, RCh o RCi con ERM neg: Conversión de ERM negativa a positiva (CMF o qRT-PCR) Aumento de ≥1 log10 del número de copias de la ERM-LL entre dos muestras (qRT-PCR) Debe confirmarse con nueva muestra a la brevedad

***RC:** respuesta completa. **MO:** médula ósea. **PMN:** polimorfonucleares. **RCh:** respuesta completa con recuperación hematológica parcial. **RCi:** Respuesta completa con recuperación hematológica incompleta. **EMLL:** estado morfológico libre de leucemia. **RP:** respuesta parcial. **NR:** no respuesta. **NE:** no evaluable. **SP:** sangre periférica.*

**Definir punto de referencia para designar respuesta (ej: 2 ciclos de QT de inducción intensa en pacientes fit o 180 días en pacientes que reciben tratamiento de baja intensidad).*

[1]Tener en cuenta que los recuentos hematológicos pueden mejorar luego de la evaluación medular, lo cual hay que considerar para definir el criterio de respuesta final previo al próximo tratamiento. Las respuestas son evaluadas cumpliendo al menos 7 días sin uso de FSC-G y sin transfusión de plaquetas. Considerar que durante la recuperación medular post QT pueden evidenciarse un bajo % de blastos en MO que, en general, desaparecen luego de una semana, no debiendo ser considerados como enfermedad persistente.

[2]Término mayormente usado en EC.

[3]En caso de usar el término RCh, en RCi se definen los pacientes con PMN <500/µL y plaquetas <50.000/µL

[4]Recuento mínimo de 200 células, con celularidad ≥ 10%.

[5]La ERM positiva por CFM se define por ≥ 0.1% de células CD45+ que expresen el inmunofenotipo target. La ERM positiva por qRT-PCR debe alcanzar un límite de detección de 10-3 o menor según validación técnica, expresados como porcentaje (de gen de referencia) o como reducción logarítmica (de la muestra del diagnóstico).

[6] La ERM molecular detectable a bajo nivel (ERM-LL, low level) es definida como <2%. Únicamente utilizada en las LMA con NPM1 mutado y CBF por la evidencia de bajo de riesgo de recaída.

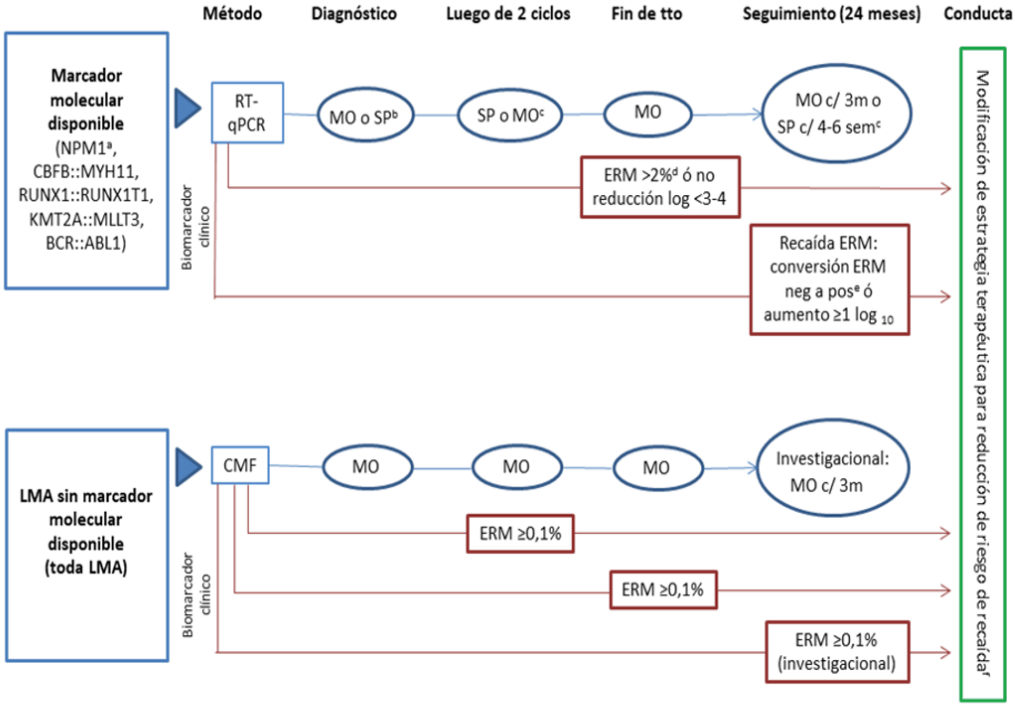
VIII. Monitoreo de la ERM en LMA

La determinación de la ERM en LMA es aún un objetivo técnico y clínico en desarrollo.

Los métodos disponibles para la cuantificación de ERM para uso clínico son: 1) cuantificación de transcriptos de interés respecto a un gen control por PCR en tiempo real (qRT-PCR); 2) CFM a ≥ 8 colores (fluorescencias) con alta sensibilidad (>107 células nucleadas totales evaluadas).

El método de elección para la determinación de la ERM es aquél que alcance la mayor sensibilidad en cada paciente.
Todos los pacientes que presenten algún marcador molecular que permita su seguimiento, como *NPM1, RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11, MLLT3::KMT2A y BCR::ABL1* deben ser monitoreados por qRT-PCR (sensibilidad 10^{-4} a 10^{-6}) (ver tabla 16).
La evaluación de ERM por CFM se basa en detectar y cuantificar la persistencia del clon leucémico a partir de su fenotipo aberrante y los rasgos de diferenciación. Si bien se ha progresado significativamente con la estandarización técnica de la CFM (Euroflow), la utilización de paneles a 8 colores continúa siendo insuficiente para la identificación de las células leucémicas en el contexto de la reconstitución hematopoyética de las líneas mieloides que componen la población medular.
El valor de corte clínico utilizado actualmente para definir ERM detectable es de 0,1%. 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, y actualmente diferentes grupos terapéuticos la incluyen en sus ensayos clínicos en la evaluación de respuesta inicial, post-consolidación y durante el mantenimiento.
En la Figura 6 se resumen las recomendaciones del panel de expertos de la ELN respecto a ERM en LMA por biología molecular.

Figura 6.- Algoritmo de seguimiento e interpretación de EMR basado en las recomendaciones de ELN 2021 –2022 y el *Educacional Book ASCO* 2023.



[a] *Se debe caracterizar la mutación y evaluar su disponibilidad para seguimiento (NMP1 A y B son las más frecuentes)*
[b] *Puede utilizarse SP si ≥20% de blastos circulantes.*
[c] *La sensibilidad es mayor si se realiza en MO*
[d] *La EMR positiva (CMF o PCR) luego de finalizada la consolidación o la recaída de EMR se asocian con recaída de la enfermedad y peor pronóstico. Sin embargo, algunos pacientes con mutaciones en NPM1 y CBF pueden tener una sobrevida prolongada, a pesar de un nivel bajo de EMR (EMR-LL, low level) (<2%) (ELN 2021 LoEIII, GoR B, LoA 93%) y no necesariamente requieren una modificación del tratamiento (ELN 2021 LoEIII, GoR B, LoA 89%). Por lo tanto, si los niveles están por debajo del umbral relacionado con el pronóstico, operativamente son llamadas negativas.*
[e] *La conversión de ERM negativa a positiva debe ser confirmada dentro de las 4 semanas, preferiblemente en MO (ELN 2021 LoE IV, GoR A, LoA 89%). Las recaídas moleculares podrían predecir una recaída hematológica dentro de los 3 a 6 meses.*

[f] *La ERM positiva pretrasplante es un factor pronóstico desfavorable independiente. Sin embargo, no hay evidencia de beneficio con la adición de nuevos esquemas intensivos para alcanzarla en aquellos pacientes en CR1 y no es una contraindicación para avanzar con esta estrategia (ELN 2021 LoEIV, GoR A, LoA 100%). Sin embargo, se recomienda la realización de un esquema de acondicionamiento mieloablativo (ELN 2021 LoE II, GoR A, LoA 95%) y/o un descenso temprano de la inmunosupresión (ELN 2022).*

Tabla 16. 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 controles cada 3 meses durante 2 años				
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 >o=100 copias) SG a 5 años 95% vs 59% (si es > o = 100 copias)	Yin et al
	Seguimiento	MO	< 500 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 7% vs 100% (si es >o=500 copias) SG a 5 años 94% vs 57% (si es >o=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 > 3 log 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 > o = 10 copias)	Yin et al
	Seguimiento	SP	< 10 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 7% vs 97% (si es >o=10 copias) SG a 5 años 91% vs 57% (si es > o = 10 copias)	Yin et al
	Seguimiento	MO	< 50 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 7% vs 100% (si es >o=50 copias) SG a 5 años 94% vs 57% (si es > o = 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*

IX LMA recaída/refractaria

→ Refractariedad primaria: Se define como un estado de leucemia persistente, es decir la presencia de más de 5% de blastos en MO, y corresponde a pacientes que no alcanzan RC o RCi luego de 2 ciclos de QI 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.
Ver tabla 15 (definición de recaída en criterios de respuesta).
Se recomienda la reevaluación molecular y citogenética al momento de la recaída. Esta información es útil para elegir posibles terapias dirigidas.
La conversión de ERM negativa a positiva debe ser confirmada dentro de las 4 semanas, preferiblemente en MO.
Las recaídas moleculares podrían predecir una recaída hematológica dentro de los 3 a 6 meses.
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, siendo la ERM positiva pretrasplante un factor pronóstico desfavorable independiente. Sin embargo, no hay evidencia de beneficio con la adición de nuevos esquemas intensivos para alcanzarla en aquellos pacientes en CR y no es una contraindicación para avanzar con esta estrategia.
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 + HiDAC
→ MEC: etopósido + citarabina + mitoxantrona

En pacientes con una mutación *FLT3-ITD* recaídos, idealmente, se debería incorporar un inhibidor de tirosina quinasa de 2° generación, sin aprobación al momento en Argentina.
Una opción terapéutica es el abordaje con inhibidor de BCL2 (venetoclax)+ hipometilantes o venetoclax + FLAG-IDA, eventualmente con mayor probabilidad de beneficio con información genética adicional solicitada al momento de la recaída.
→ **Venetoclax + azacitidina:** Su uso en pacientes con LMA R/R que no recibieron venetoclax previamente, demostró beneficio con esta combinación en segunda o tercera línea.
→ **Cladribina** en combinación con bajas dosis de citarabina alternado con cladribina-decitabina ha demostrado tasas de Rc RCi de 68%, y SG de 13,8 meses, lo cual sería una alternativa para pacientes refractarios a venetoclax-azacitidina. En estos pacientes, la presencia de mutaciones en FLT3, RAS y P53 bialélico se asoció como mecanismo de resistencia al venetoclax. Ambos esquemas sin aprobación al momento.

Ante pacientes en los que no sea factible una opción curativa, el manejo paliativo con terapias a bajas dosis de Ara-C, hidroxiurea o 6-mercaptopurina pueden ser útiles para controlar la hiperleucocitosis.

X. 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. Aún no han sido aprobados por ANMAT en la Argentina.
→ **Gemtuzumab ozogamicina:** 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.
→ 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.

XI. LMA y compromiso de SNC

La frecuencia del compromiso del SNC en pacientes con LMA de *novo* es muy baja (menor al 5%) y su impacto pronóstico es controvertido, sin clara asociación con menor sobrevida.
La presentación clínica es muy variable, pudiendo ser asintomática o presentar síntomas de hipertensión endocraneana o focos neurológicos.
Están descriptos factores de riesgo como:
→ Elevado recuento de GB (mayor 50.000/mm³)
→ Pacientes jóvenes (se describen puntos de corte en <40 y <60 años)
→ LDH elevada (> 1000 U/ml)
→ Expresión de CD56
→ Componente monocitoide (FAB M4 y M5)
→ LMA con CBF
→ Anormalidades en cromosoma 11
→ Trisomía 8
→ Mutaciones del *FLT3*

De todas formas, no hay consenso en cuanto a implementación de estudios diagnósticos o estrategias terapéuticas en función de estos factores de riesgo en pacientes asintomáticos. Actualmente se recomienda la realización de punción lumbar (PL) diagnóstica (previa realización de TC o RMN) ante:
- presencia de síntomas neurológicos
- glóbulos blancos > 50.000/mm³
- diferenciación monocítica (FAB M4 o M5)
- linaje ambiguo
- enfermedad extramedular

En pacientes asintomáticos, la PL puede ser realizada luego de alcanzada la recuperación hematológica, post inducción o en la etapa de consolidación.
En aquellos pacientes con síntomas neurológicos se debe realizar un examen clínico neurológico completo con evaluación oftalmológica, realización de RMN de cerebro (considerar espinal) y punción lumbar.

La PL se debe realizar por expertos, considerando que la calidad y el volumen de líquido cefalorraquídeo (LCR) disponible son determinantes para el análisis. Al momento de la extracción, la muestra de LCR se debe colocar directamente en un tubo con EDTA que contenga además **inhibidor de proteasas** (Transfix – Citomark). De este modo puede conservarse hasta 5 días para su procesamiento. Si no se utiliza Transfix, el 70% de las células patológicas presentes en el LCR se degrada en la primera hora. En el caso de no disponer de tubos con inhibidor de proteasas, utilizar un tubo seco o con EDTA y procesar el LCR **antes de la hora de extraído**, considerando que puede obtenerse un resultado falso negativo.
El compromiso de SNC en pacientes asintomáticos y con imágenes negativas se define por la presencia de blastos confirmados por morfología o inmunomarcación (*Cytospin* o CFM). La citología tiene una alta especificidad (> 95%) pero dada la escasa celularidad en las muestras de LCR, la sensibilidad es < 50%.

Muestras seriadas y/o con mayor volumen pueden aumentar la sensibilidad diagnóstica. 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.
Tradicionalmente, el status de compromiso del SNC se divide en 3: ver LLA página 406.

Al realizar la PL diagnóstica, siempre que no exista contraindicación, se sugiere la administración de quimioterapia intratecal, aun en pacientes asintomáticos, si bien queda sujeto a decisión del equipo tratante. Sin embargo, es recomendable que, ante la sospecha de PL traumática, no se administre medicación y se repita el procedimiento.

Si el paciente presenta compromiso inicial de SNC se debe realizar triple terapia intratecal dos veces por semana hasta la desaparición de los blastos y luego semanal por 3 a 4 semanas más.
En pacientes con lesiones intraparenquimatosas, considerar la punción o biopsia de la misma y tratamiento con radioterapia más QT intratecal HiDAC con dexametasona. Se debe tener en cuenta la toxicidad elevada asociada a la radioterapia.

Anexo. Esquemas de quimioterapia en LMA

Quimioterapia 7/3	Ara-C 100 mg/m²/día infusión continua días 1-7 + DNR 60-90 mg/m²/día ev días 1-3 o IDA 12 mg/ m²/día ev días 1-3 o MTT 12 mg/m²/día ev días 1-3
Quimioterapia 7/3 + midostaurina	Ara-C 200 mg/m²/día infusión continua días 1-7 + DNR 60 mg/m²/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/m² cada 12 hs ev días 1, 3 y 5 (MTT 12 mg/m²/día ev días 2 y 4, o IDA 12 mg/m²/día ev días 2 y 4 o DNR 60 mg/m²/día ev días 2 y 4)
Hipometilantes	Azacitidina 75 mg/m²/día sc por 7 días, cada 28 días
	Decitabina 20 mg/m²/día ev por 5 días, cada 28 días
Hipometilantes + venetoclax	Azacitidina 75 mg/m²/día sc o ev por 7 días, cada 28 días o decitabina 20 mg/m²/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/m²/día sc por 14 días
Baja dosis de Ara-C + venetoclax	Ara-C 20 mg/m²/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/m²/día ev días 1-4 + Ara-C 2000 mg/m²/día ev días 1-4 + filgrastim 300 mcg/día desde día 0 hasta recuperación PMN + IDA 12 mg/m²/día ev días 2-4
FLAG (sin IDA)	Fludarabina 30 mg/m²/día ev días 1-4 + Ara-C 2000 mg/m²/día ev días 1-4 + filgrastim 300 mcg/día desde día 0 .
MEC	Mitoxantrona 8 mg/m²/día/ev/ días 1-5 +Etopósido: 100 mg/m²/día/ev días 1-5 +Citarabina: 1 g/m²/día ev días 1-5
CLAG-IDA	Cladribine 5 mg/m²/día/ev días 1-5 +Citarabina 2 g/m²/ev días1-5 +Idarrubicina 8 mg/m²/día/ev días 1-5 +Filgrastim 300 mcg/día SC días 0-5
CLAG CLAG-M	Cladribine 5 mg/m²/ev días 1-5 +Citarabina 2 g/m²/ev días 1-5 +Filgrastim 300 mcg SC días 1-5 +/- Mitoxantrona: 10 mg/m²/ev días 1-3

* Considerar reducción de dosis en > 60 años: fludarabina: 20 mg/m²; citarabina 500-1000 mg/m²; idarrubicina 8 mg/m².
**Idarrubicina puede ser reemplazada por mitoxantrona 10 mg/m² d 2-4 (FLAG-MITO).

Bibliografía

- Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703-19.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022;140(11):1200-28.
- Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022 Sep 22;140(12):1345- 1377.
- Michael Heuser et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. Blood. 2021 | VOLUME 138, NUMBER 26. DOI 10.1182/blood.2021013626.
- Simone E. Dekker, Delphine Rea et al. Using Measurable Residual Disease to Optimize Management of AML, ALL, and Chronic Myeloid Leukemia. Educational Book ASCO 2023
- NCCN Guidelines Version 3.2023 Acute Myeloid Leukemia
- Susan De Wolf, Martin S. Tallman. How I treat relapsed or refractory AML. Blood. 2020; 136 (9): 1023–1032.
- Jorge Labrador et al. Use of Venetoclax in Patients with relapsed or refractory Acute Myeloid Leukemia: The PETHEMA Registry Experience. Cancers. 2022; 14,1734.
- Aldoss, I et al. Efficacy of the combination of Venetoclax and Hypometilain Agents in Relapsrd/Refractory Acute Myeloid Leukemia. Haematologica. 2018, 103, e404-e407.
- Hartmut Dohner et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood 2022. Volume 140, Number 12.
- Felicitas Thol, Michael Heuser. Treatment for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. HemaSphere. April 2021. EHA 2021.
- Silvia Park et al. A retrospective comparison of salvage intensive chemotherapy versus venetoclax-combined regimen in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. Ther Adv Hematol. 2022,Vol.13:1-17.
- Courtney D. DiNardo et al. Clinical experience with the BCL-2 inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. American Journal of Hematology. 2017. Volume 93, Issue 3, p.401-407.
- Mohamed Zakee Mohamed Jiffry et al. A review of treatment options employed in relapsed/refractory AML. Hematology. 2023, Vol 28 N0.1.
- Susan Y. Wu, Nicholas J. Short et al. Central Nervous System Prophylaxis and Treatment in Acute Leukemias. Curr. Treat. Options in Oncol. (2022) 23:1829–1844
- Ferial Shihadeh, Valerie Reed et al. Cytogenetic Profile of Patients with Acute Myeloid Leukemia and Central Nervous System Disease. Cancer 2012; 118:112-7.
- Dalma Deak, Nicolae Gorcea-Andronic et al. A narrative review of central nervous system involvement in acute leukemias. Ann Transl Med. 2021;9(1):68.
- Cheng et al. Risk factors and clinical outcomes of acute myeloid leukaemia with central nervous system involvement in adults. BMC Cancer. (2015) 15:344.
- Elias Jabbour et al. Factors associated with risk of central nervous system relapse in patients with non-core binding factor acute myeloid leukemia. Am J Hematol. 2017; 92:924–928
- Matthew A. Kutny et al. Outcomes Based on CNS Disease Status in Pediatric Acute Myeloid Leukemia and the Role of Peripheral Blood Contamination in Diagnostic Lumbar Punctures; A Report from the Children's Oncology Group Studies AAML0531 and AAML1031. Blood (2017) 130 (Suppl_1): 3859
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia Version

2.2023 NCCN.org
- 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
- 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 consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. Blood. 2018;1 31:1275-1292.
- Rücker 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.

Leucemia promielocítica

Índice

Diagnóstico 459
Factores pronósticos. Grupos de riesgo 461
Tratamiento 461

Leucemia promielocítica aguda (LPA)

I. Introducción

La LPA es un subtipo de LMA en el cual los blastos presentan la t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA u otros rearreglos mucho menos frecuentes con el gen RARA, los cuales generan un bloqueo en la diferenciación mieloide y la consecuente acumulación de promielocitos leucémicos, junto a una alteración compleja de la hemostasia.

Dentro de la clasificación FAB corresponde a M3 y M3v (por variante microgranular); en la OMS 2022 "LMA con t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA" que integra el subgrupo de "LMA con anormalidades genéticas definidas"; y la nueva clasificación de ICC 2022 incluye dentro de la misma entidad a la t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA y otros rearreglos del gen RARA (t(5;17)(q35.1;q21.2)/NPM1::RARA; t(11;17)(q23.2;q21.2)/ZBTB16::RARA; t(1;17)(q42.3;q21.2)/IRF2BP2::RARA; inv(17q) o del(17)(q21.2q21.2)/STAT5B::RARA, STAT3::RARA) (ver tabla 2 de LMA).

Tiene una incidencia casi constante con respecto a la edad, predominando en adultos jóvenes. Clínicamente, representa una **emergencia** debido a su alta tasa de mortalidad temprana por hemorragia, CID y fibrinólisis primaria, por lo cual requiere de un diagnóstico rápido, debiendo ser tratada ante la sospecha diagnóstica con terapia citodiferenciadora y sostén de hemoderivados. Gracias a los tratamientos dirigidos suelen alcanzar la curación, con bajo riesgo de recaída, incluso sin exposición a quimioterapia citotóxica.

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 de glóbulos blancos superan a 10.000/mm3 son considerados "*hiperleucocitarios*". Dicha característica es habitual en la variante microgranular con recuentos >50.000/mm³.

Laboratorio:

1. Hemostasia: KPTT - 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.

Estudio de imágenes

→ Radiografía de tórax previa a la terapia citodiferenciadora.

→ Ecocardiograma (fracción eyección ventricular izquierda: FEY VI).

→ TAC/RMN cerebro: ante signos-síntomas neurológicos.

Considerar evaluación odontológica, oftalmológica y psicológica.

Morfología celular

Son promielocitos atípicos cuyo núcleo bilobulado o de forma arriñonada suele estar oculto por gránulos muy prominentes, y frecuentemente con bastones de Auer que pueden disponerse en manojos (células Faggot). 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 mg/m² (dividido en 2 tomas). Debe reducirse a 25 mg/m² 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 tratamiento específico como: ATRA, ATO, y quimioterapia.
El diagnóstico **debe confirmarse** mediante la detección molecular del gen de fusión PML::RARA (u otro rearreglo del gen RARA) por FISH o RT-PCR.
Identificar la isoforma del rearreglo PML::RARA (bcr1, bcr2, bcr3) para el posterior monitoreo de la ERM.
Y documentar la isoforma del rearreglo PML-RARalfa; bcr1-2-3 para el posterior monitoreo de la ERM.

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 (-/+).

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 remplaza a la PCR en el seguimiento

Estudios citogenético y molecular

La t(15;17)(q24.1;q21.2) está presente en más del 98% de los casos de LPA. Esta translocación, que causa la fusión del gen *RARA* (receptor α del ácido retinoico) en el cromosoma 17 y el *PML (promyelocytic leukaemia)* en el cromosoma 15, es detectable mediante estudio citogenético convencional, aunque existe un bajo porcentaje (alrededor del 10%) de formas crípticas, que requieren el uso de otras técnicas como FISH o RT-PCR.

Aproximadamente el 2% de los pacientes presentan reordenamientos poco frecuentes del gen *RARA*, **(tabla 2)**, las cuales se evidencian en el estudio citogenético o el FISH para *RARA* (sonda *Break Apart*).

Este último debería ser realizado en pacientes con alta sospecha de LPA por su presentación clínica o por inmunofenotipo/morfología, que sean negativos para el rearreglo *PML::RARA*.

El uso RT-PCR permite confirmar y además identificar las isoformas bcr1, bcr2 y bcr3, indispensable para el seguimiento de la respuesta al tratamiento y el monitoreo de la enfermedad residual medible (ERM).

Los estudios para el diagnóstico de LPA deben incluir el estudio citogenético y estudios moleculares por FISH o RT-PCR para la confirmación del rearreglo (*PML::RARA* u otro).
Cuando se detecta el rearreglo PML::RARA es importante identificar la isoforma (bcr1, bcr2 o bcr3) al diagnóstico, para la evaluación posterior de la ERM.

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
ZBTB16-RARA	t(11;17)(q23;q21)	35	Respuesta pobre	Respuesta pobre
NPM-RARA	t(5;17)(q35;q21)	9	Sensible	ND
NuMA-RARA	t(11;17)(q13q21)	1	Sensible	ND
STAT5b-RARA	der(17)			
t(17;17(q21;q	12	Respuesta pobre	Respuesta pobre	
PRKAR1A-RARA	t(17;17)(q21:q24)			
o del(17)(q21;q24)	1	Sensible	Sensible	
FIP1L1-RARA	t(4;17)(q12;q21)	2	Sensible 1 caso	ND
BCoR-RARA	t(X;17)(p11;q21)	2	Sensible los 2 casos	Insensible
OBFC2A-RARA	t(2;17)(q32;q21)	1	Sensible in vitro. Sensible 1 de 2 casos	ND

** Otros reareglos 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.

Factores pronósticos

→ **Leucocitos al diagnóstico:** un recuento menor o mayor de 10.000/mm³ divide a los pacientes en riesgo estándar (RE) y riesgo alto (RA) respectivamente, con terapéuticas adaptadas al riesgo.

→ **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/mm³	Estándar (RE)
≥ 10.000/mm³	Alto (RA)
El número elevado de leucocitos al diagnóstico se relaciona con mayor posibilidad de muerte en inducción y recaída.	

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, KPTT y fibrinógeno: cada 8 a 12 hrs para mantener plaquetas >30.000 - 50.000/mm³ y fibrinógeno >150 mg/dl hasta resolver la 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 anticoagulante y/o antifibrinolítico (heparinas, ác. tranexámico, etc.).

Se sugiere evitar colocación de catéter central, PL, o broncofibroscopía en presencia de coagulopatía.

Tratamiento de inducción y consolidación
El objetivo es lograr la remisión hematológica completa (RC).

Tratamiento en pacientes de BAJO RIESGO
***ATRA+ATO:** recomendación en el tratamiento de primera línea. Aprobado en 2017 por ANMAT.

***ATRA+QMT** (Protocolo AIDA) debe ser considerado como 2ª opción cuando ATO se encuentra contraindicado o sin acceso.
(Ver Anexo: Protocolo PETHEMA LPA 2017)

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/12 hs EV hasta el día 15.
→ El gemtuzumab ozogamicina (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.

Tratamiento en pacientes de ALTO RIESGO

ATRA/Quimioterapia en RA según PETHEMA
(ver anexo: Protocolo PETHEMA LPA 2017)
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 rearreglo RAR sensible a ATRA puede agregarse.

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 > 1,8 mEq/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).

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.

Evaluación de respuesta

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

Monitoreo ERM
El monitoreo de ERM en LPA debe realizarse en **MO** por qRT-PCR para la isoforma de PML::RARA identificada al diagnóstico, 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 puede reflejar simplemente una maduración retardada y no una resistencia al tratamiento.
EMR post consolidación: es extremadamente relevante, ya que el objetivo terapéutico es lograr la respuesta molecular completa en esta instancia del tratamiento.
EMR durante mantenimiento: sólo en los pacientes de RA realizar cada 3 meses durante 2 años. Luego cada 6 meses otros 2 años.

Interpretación:
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.
Si la segunda PCR es NEGATIVA, completar el mantenimiento y realizar monitoreo frecuente (cada 2-3

meses) por un adicional de 2 años.
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).

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.

Tratamiento de la recaída
Si el tratamiento fue ATRA + QMT: elección es ATO + ATRA +/-QMT
Re-inducción: ATO 0,15 mg/Kg/día (máximo 60 días) ± ATRA (dosis habitual) hasta RC.
Consolidación: ATO 2 ciclos (5 días x semana x 4 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:
ATRA + antraciclina x 3 días + **ARAC 1 g/m² x 4 días.**
Si persiste la no disponibilidad de ATO, repetir otro ciclo.
Anti CD33: gemtuzumab ozogamicina (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.

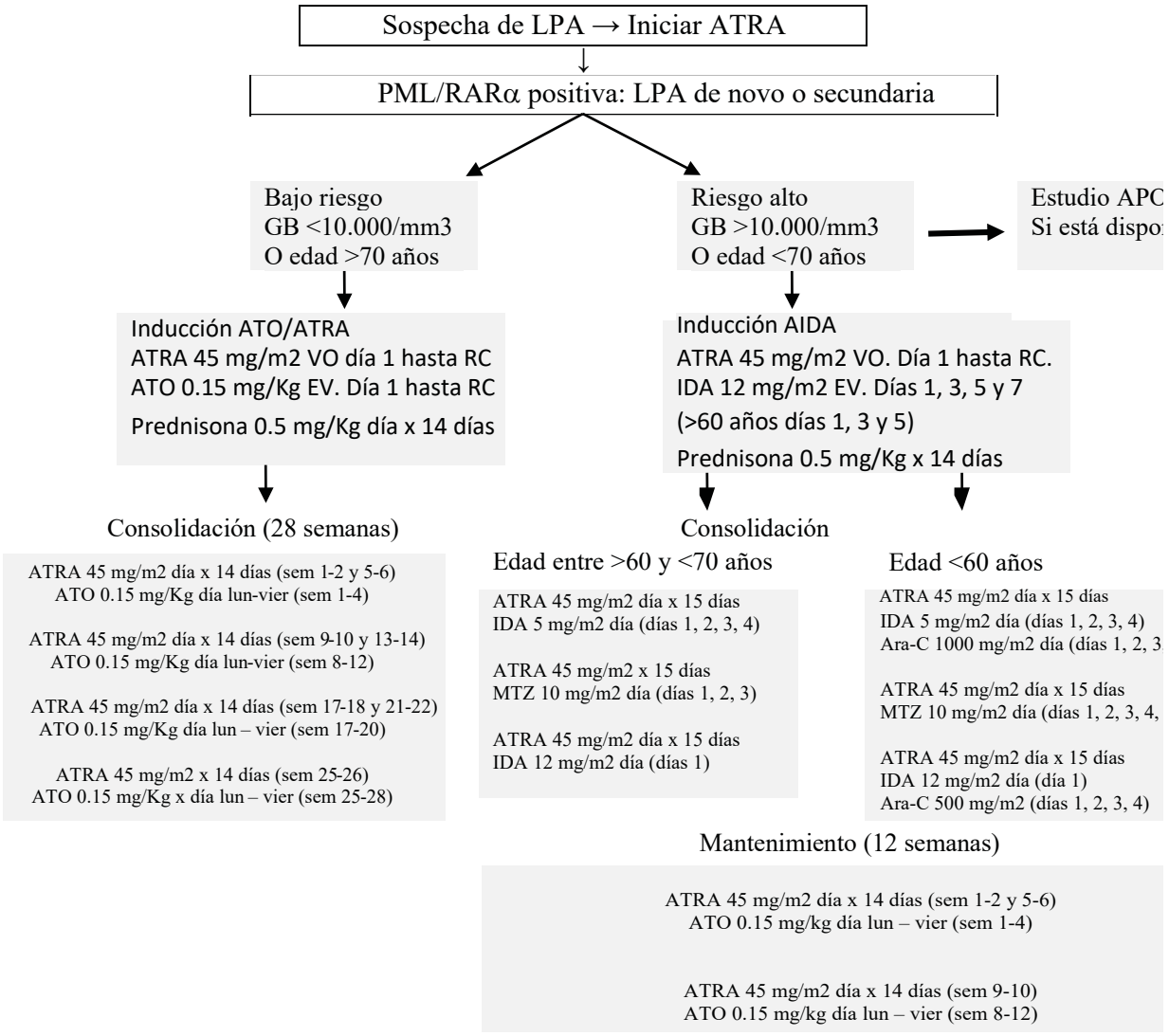
Recaída SNC
El mismo tratamiento sistémico que en las otras recaídas + terapia intratecal (TIT) 2 veces por semana hasta desaparición de los blastos y luego una vez por semana, 4 semanas seguidas.

Sarcoma granulocítico
QT con ARAC +/- radioterapia +/- cirugía (según localización)

Situaciones especiales
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.

Embarazadas
El manejo de las embarazadas debe ser multidisciplinario (obstetra, hematólogo y neonatólogo). Los retinoides son altamente teratogénicos, pero pueden utilizarse en el 2º 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.

Anexo: protocolo PETHEMA LPA 2017



Bibliografía

- Sanz, Miguel, Pier Fenaoux, Tallman M et al. Management of Acute Promyelocytic 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 3.2023.NCCN.org.
- 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 1et 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.

Leucemia mieloide crónica

Coordinadoras:
Moiraghi, Beatriz
beatrizmoiraghi@hotmail.com

Pérez, Mariel Ana
mariel.ana.perez.2020@gmail.com

Autores:
Beligoy, Luis
Bendek, Georgina
Bengió, Raquel
Enrico, Alicia
Franceschi, Erica
Freitas, María Josefina
Larripa, Irene
Mariano, Romina
Osycka, Victoria
Pavlovsky, Carolina
Riva, María Elisa
Riveros, Dardo
Rojas, Francisca
Tosín, Fernanda
Varela, Ana Inés
Ventriglia, Verónica

Declaración de conflictos de interés:
Beatriz Moiraghi declara haber recibido honorarios por parte de BMS, Novartis, Pfizer, Tecnopharma y Elea en concepto de conferencias en las que ha participado. Mariel Ana Pérez declara haber recibido honorarios por parte de Pfizer por concepto de consultorías 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. María Josefina Freitas declara haber recibido honorarios por parte de Pfizer por asesorías en las que ha participado. Carolina Pavlovsky declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, BMS, Pfizer y Pint Pharma por concepto conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Francisca Rojas declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Ana Ines Varela declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, BMS y Glaxo por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Abreviaturas 468
Introducción 469
Procedimientos diagnósticos 470
Tratamiento inicial de la fase crónica 471
Seguimiento de la enfermedad 472
Definiciones de respuesta a ITK 473
Farmacología de las drogas utilizadas en el tratamiento de la LMC 474
Tratamiento LMC en fase crónica 475
Tratamiento LMC en estadios avanzados 477
Resistencia a ITK 477
Manejo de la toxicidad con imatinib 478
Manejo de la toxicidad con nilotinib 478
Manejo de la toxicidad con dasatinib 478
Manejo de la toxicidad con ponatinib 478
Manejo de la toxicidad con bosutinib 478
Situaciones especiales en LMC 482
Discontinuación de tratamiento 484
Bibliografía 485

Abreviaturas

ACA alteraciones citogenéticas adicionales
ACC alteraciones cromosómicas clonales
BHCG gonadotrofina coriónica humana fracción β
CB crisis blástica
CG citogenético
CTCAE criterios comunes de terminología para eventos adversos
CV cardiovascular
DRC debajo reborde costal
EA evento adverso
EHSP estudio hematológico de sangre periférica
FSP frotis de sangre periférica
FA fase acelerada
FC fase crónica
FISH hibridización in situ con fluorescencia
IBMTR Registro Internacional de Trasplante de Médula Ósea
IS escala internacional
ITK inhibidores de tirosina kinasa
ITK 2G inhibidores de tirosina kinasa de segunda generación
HTP hipertensión pulmonar
HTA hipertensión arterial
LMC leucemia mieloide crónica
LSN límite superior normal
MDACC *MD Anderson Cancer Center*
MO médula ósea
NA no aplica
NR no reportado
OMS Organización Mundial de la Salud
PAOD enfermedad oclusiva arterial periférica
Ph *Philadelphia*
QTc QT corregido
RAN recuento absoluto de neutrófilos
RC respuesta citogenética
RCC respuesta citogenética completa
RHC respuesta hematológica completa
RHN respuesta hematológica nula
RHP respuesta hematológica parcial
RLT remisión libre de tratamiento
RM respuesta molecular
RMM respuesta molecular mayor
RT-PCR transcriptasa reversa reacción en cadena de polimerasa
SAH Sociedad Argentina de Hematología
SP sangre periférica
TCPH trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
WHO *World Health Organization*

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 desregulación 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 tres 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 le definición de FA.

La SAH ha decidido revisar las recomendaciones publicadas durante 2021 para unificar los criterios de manejo en Argentina, de acuerdo a normativas vigentes de los organismos regulatorios nacionales.

Definición

Tabla1. Definición de fase crónica y fase o crisis blástica

Fase crónica	Fase blástica	
	WHO	IBMTR/MDACC
SP: leucocitosis neutrofílica con precursores mieloides, basofilia <20%. Blastos <10%. Plaquetas normales o aumentadas. Esplenomegalia. Hepatomegalia. Fosfatasa alcalina leucocitaria ausente o disminuida. MO: hipercelular. Hiperplasia mieloide. Algunos blastos. Promielocitos < 10% de la celularidad total. Leve aumento de fibras de reticulina.	Blastos ≥ 20% en SP y/o células nucleadas de MO. Proliferación blástica extramedular. Focos de blastos en MO.	≥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	≥30%	NA	≥30% con blastos < 30%
Basófilos	SP o MO ≥20%	SP≥20%	SP≥20%
Plaquetas	>1000 x 10^9/l <100 x 10^9/l sin relación al tratamiento	>1000 x 10^9/l o <100 x 10^9/l sin respuesta al tratamiento	Trombocitopenia persistente (<100 x 10^9/l no relacionada al tratamiento)
Leucocitos	>10 x 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

WHO 2022: LMC 2 Fases: fase crónica y crisis blástica.

La fase acelerada (FA) en la era de los ITK se ha vuelto menos relevante en comparación con las carac-

terísticas de alto riesgo asociadas con la progresión de la FC y la resistencia a los ITK. Es por ello que la WHO redefine la LMC como una enfermedad bifásica: FC y CB.

Los criterios para CB incluyen:
(1) ≥20% de blastos mieloides en la sangre o la médula ósea;
(2) presencia de una proliferación extramedular de blastos;
(3) presencia de aumento de linfoblastos en sangre periférica o médula ósea.*
** El punto de corte óptimo para los linfoblastos no está claro y se requieren estudios adicionales.*

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 cromosoma 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 progresión de enfermedad (Tabla 3).

Tabla 3. Alteraciones citogenéticas clonales y su valor pronóstico

Alteraciones Citogenéticas de la ruta mayor#	% de casos	Valor pronóstico
Trisomia 8 [+8]	35%	Adverso
Duplicación Ph [+der(22)t(9;22) (q34;q11)]	30%	Adverso
Isocromosoma 17 [i(17)(q10)]	20%	Adverso
Trisomia 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

 # De la ruta mayor por ser las alteraciones cromosómicas más frecuentemente observadoas 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 del 9 y 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::ABL1, aunque no identifica el tipo de transcripto y puede realizarse en muestras de sangre periférica. Resulta de gran utilidad cuando el estudio 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 todas sus isoformas: p210 (b2a2 [e13a2], b3a2 [e14a2]), p190 (e1a2), p230 (e19a2), etc. Es recomen-

dable identificar la isoforma molecular del gen de fusión al momento del diagnóstico para el correcto monitoreo de la enfermedad mínima residual, y así evitar posibles falsos negativos.

Tratamiento inicial de la fase crónica

En la actualidad existen cuatro inhibidores de tirosín kinasa (ITKs) aprobados como tratamiento de primera línea para pacientes con LMC en fase crónica: imatinib y los tres ITKs de segunda generación (ITK2G) bosutinib, dasatinib y nilotinib (por orden alfabético).

Para seleccionar un ITK como tratamiento inicial deben considerarse: el objetivo del tratamiento, la edad, la estratificación de riesgo del paciente, las comorbilidades, y la disponibilidad y perfil de efectos adversos de las drogas que aseguren la continuidad del tratamiento.

El objetivo principal es lograr una respuesta óptima para alcanzar una sobrevida similar a la de la población general. Actualmente el segundo objetivo es lograr una respuesta molecular profunda sostenida para considerar al paciente candidato a una remisión libre de tratamiento.

Tabla 4. Escalas de riesgo

SOKAL (pre-ITK)	• Edad • Bazo • Plaquetas • Blastos	 Bajo<0.8 Intermedio 0.8-1.2 Alto >1.2	Sobrevida a 4 años (%) 62 43 33
HASFORD (pre-ITK)	• Edad • Bazo • Plaquetas • Blastos • Basófilos • Eosinófilos	 Bajo≤780 Intermedio 781-1480 Alto >1480	Mediana de supervivencia (meses) 98 65 42
EUTOS	• Bazo • Basófilos	 Bajo < 87 Alto ≥ 87	Probabilidad de no RCyC a 18 meses Baja Alta
ELTS	• Edad • Bazo • Blastos • Plaquetas	Bajo ≤ 1.5680 Intermedio > 1.5680 y ≤ 2.2185 Alto > 2.2185	Probabilidad de SV a largo plazo

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/con- tent/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html

La prevalencia de comorbilidades es significativa entre los pacientes con LMC y aumenta con la edad, así como la medicación concomitante. Se ha reportado que al diagnóstico aproximadamente un tercio de los pacientes presentan factores de riesgo cardiovascular, hipertensión arterial, alteraciones del metabolismo y dislipemias.

Debe considerarse el perfil de eventos adversos al seleccionar un ITK. Con anterioridad a la elección del ITK se sugiere realizar la evaluación con una escala de riesgo cardiovascular, ECG, ecocardiograma, perfil lipídico, glucemia, Hb glicosilada, amilasa y lipasa, y serologías para hepatitis virales. Se recomienda la evaluación por Cardiooncología previo al inicio del tratamiento para determinar el score de riesgo cardiovascular.

Tabla 5. Riesgo de exacerbación de comorbilidades preexistentes según ITK

Comorbilidad	Imatinib	Bosutinib	Dasatinib	Nilotinib
HTA	SC	SC	SC	IR
Enfermedad coronaria	SC	SC	SC	IR
ACV isquémico	SC	SC	SC	IR
Arteriopatía periférica	SC	SC	SC	IR
Insuficiencia cardíaca congestiva	IR	SC	IR	AR
Diabetes	SC	SC	SC	IR
Sangrado gastrointestinal	SC	BR	IR	SC
Hipertensión pulmonar	SC	SC	AR	SC
Enfermedad pulmonar crónica	SC	SC	IR	SC
Pancreatitis	SC	SC	SC	IR
Función hepática alterada	BR	IR	SC	IR
Insuf renal	IR	IR	BR	BR

SC: sin contraindicación
BR= bajo; IR= intermedio; AR= alto

Los ITK aprobados para el tratamiento en primera línea (por orden alfabético) son bosutinib 400 mg, dasatinib 100 mg, imatinib 400 mg y nilotinib 600 mg. Los ITK de primera generación y los ITK 2G utilizados en primera línea, no demostraron diferencias con respecto a la sobrevida global.

Elección de un ITK2G en primera línea:
- Pacientes con Sokal o ELTS intermedio y alto, con el objetivo de reducir la progresión de enfermedad a crisis blástica.
- Pacientes en los cuales inducir una respuesta molecular profunda podría potencialmente permitir la discontinuación del tratamiento (TFR).
- Mujeres que deseen embarazo, para alcanzar respuesta molecular rápida que permita discontinuación controlada del tratamiento durante la gestación.

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	• Exámen físico. Evaluación del tamaño del bazo e hígado (cm DRC) • Estudio hematológico de sangre periférica • Estudio CG en MO /BMO • 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 transcripto • ECG – Evaluación o interconsulta con Cardiología • Química completa con serología para hepatitis B
Durante el seguimiento	• EHSP 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	• CG • qRT PCR confirmatorio de falla • Análisis de mutaciones • En crisis blástica: los anteriores más inmunofenotipo
Advertencia	• 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 10^9/L
Basófilos <5%
Plaquetas < 450 x 10^9/L
Ausencia de células inmaduras y blastos, promielocitos o metamielocitos en SP
Ausencia de esplenomegalia

Citogenética:

- Respuesta completa 0% células Ph+
- Respuesta parcial o mayor 1 - 35% células Ph+
- Respuesta menor 36 - 65% células Ph+
- Respuesta mínima 66 - 95% células Ph+
- Respuesta nula 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 nº 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/oPh+ >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 quinasas: bosutinib, dasatinib, imatinib, nilotinib y ponatinib.

A. Mecanismo de acción:
El imatinib es un inhibidor de tirosina quinasa de primera generación siendo **bosutinib, dasatinib, nilotinib y ponatinib** 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.
Bosutinib se une al dominio quinasa de BCR::ABL1, así como también a la familia de quinasas Src y mínimamente al c-KIT y PDGFR.
Dasatinib es un inhibidor de múltiples tirosina quinasas: BCR::ABL1, Src, c-KIT, EPHA2 y PDGFRβ 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.
Ponatinib es el único inhibidor de tercera generación autorizado en Argentina hasta la fecha. Posee una gran afinidad al BCR::ABL1 tanto natural como mutado, con actividad contra la mutación T315I. Además, posee actividad contra FLT3, KIT y miembros de las familias de las quinasas FGFR, PDGFR y VEGFR.
Asciminib, también de tercera generación, es un inhibidor alostérico de la tirosina quinasa que se une a la proteína BCR::ABL1 y la bloquea al dirigirse específicamente al bolsillo miristoilo de ABL (inhibidor STAMP). Este mecanismo de acción, diferente a los otros ITK, resulta en la ausencia de superposición de mutaciones habituales que otorgan resistencia. Actúa tanto sobre la forma natural como la mutada de la proteína, incluyendo la mutación T315I. (Aprobado por FDA y EMEA). Al momento de la edición de estas guías se espera una próxima aprobación por la ANMAT.

B. Interacciones medicamentosas
https://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm
https://crediblemeds.org/

Tabla 9. Otras drogas: hidroxiurea, interferón.

	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.

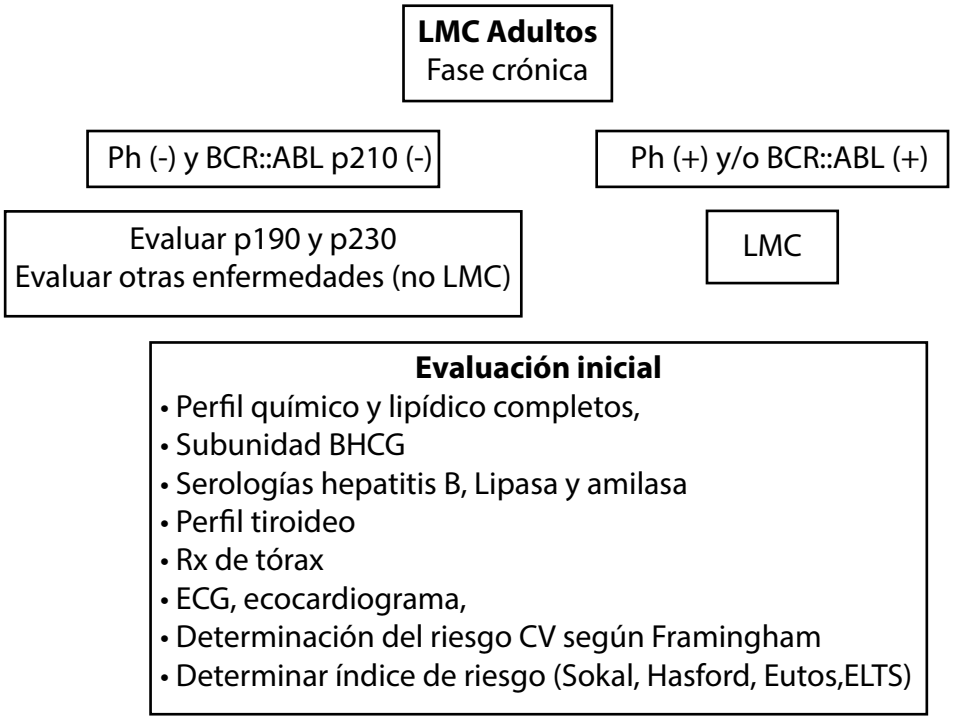
Farmacocinética	Biodisponibilidad entre 80 y 100% luego de la absorción por vía oral Unión proteica: 75 a 80% Metabolismo: hepático, utiliza el sistema CYP 450. Excreción: 80% por vía renal. Vida media: 3-4 horas	Biodisponibilidad del 84% luego de su administración parenteral Metabolismo: renal y en 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/m²/día

Tratamiento de la LMC

A. Fase crónica al diagnóstico

Estudios para diagnóstico

- Examen físico. Evaluación del tamaño del bazo e hígado (cm por debajo del reborde costal)
- EHSP
- Estudio citológico y CG en MO/ BMO
- 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 transcripto
- ECG – Evaluación o interconsulta con Cardiología
- Química completa con serología para hepatitis B



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
- Determinar índice de riesgo (Sokal, Hasford, Eutos,ELTS)

ITK (en orden alfabético)

Primera línea de tratamiento

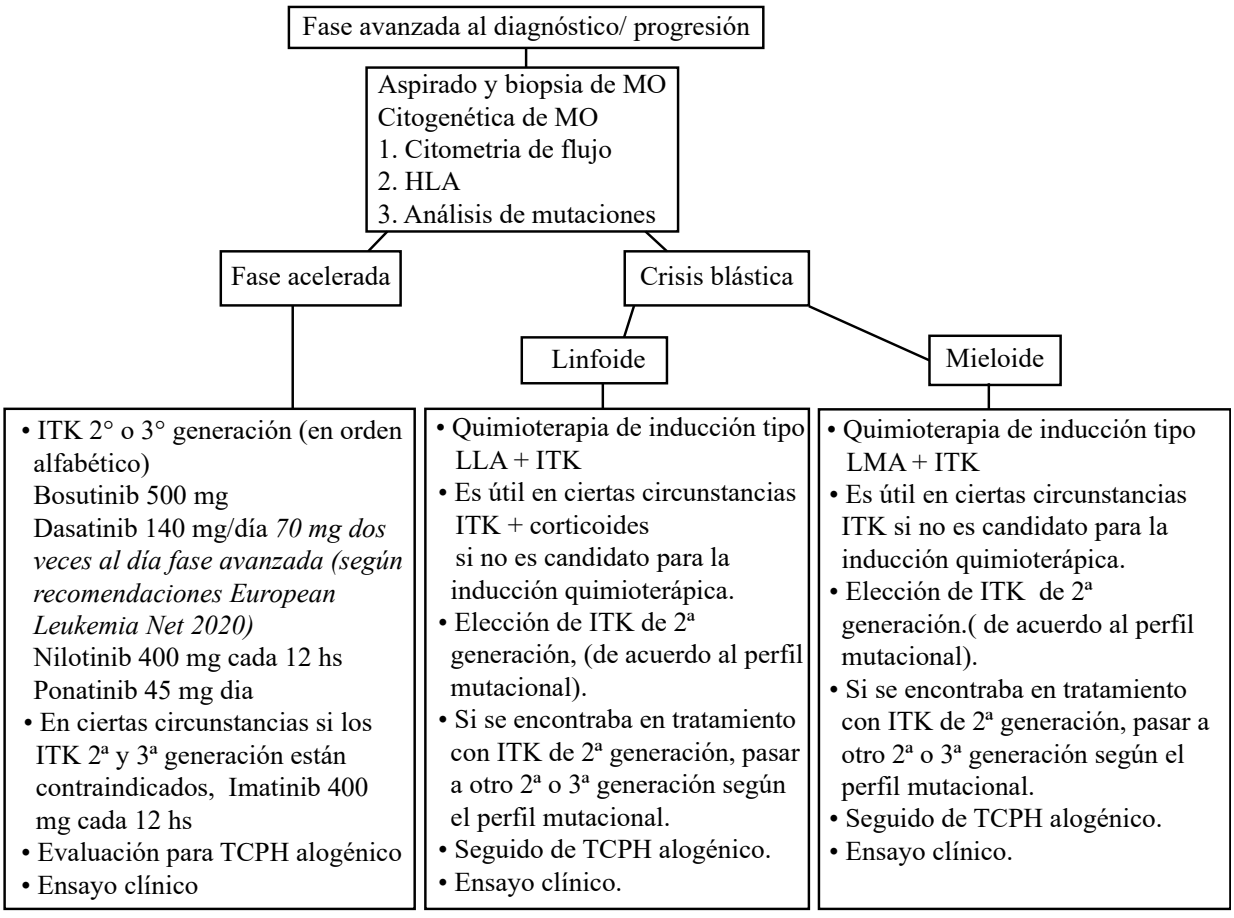
Bajo Riesgo Índice:	***1° generación:***	*Imatinib 400 mg/ día*
	2° generación:	*Bosutinib 400 mg/día*
		Dasatinib 100 mg/día
		Nilotinib 300 mg c/ 12hs
		Ensayo clínico
Riesgo intermedio o alto:	***2° generación:***	*Bosutinib 400 mg/día*
		Dasatinib 100 mg/día
		Nilotinib 300 mgc/ 12hs
		Ensayo clínico

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.*

El objetivo del tratamiento es lograr una calidad de vida óptima, evitar toxicidad a largo plazo y lograr respuesta molecular profunda y sostenida para considerar la posibilidad de discontinuación de tratamiento con ITK "remisión libre de tratamiento" (RLT), en aquellos pacientes que la logran. El panel recomienda un ITK de segunda generación en primera línea para este último objetivo.
Estos pueden incluir: a pacientes más jóvenes con enfermedad de riesgo bajo, intermedio y alto, en quienes RLT es una prioridad, y para mujeres en edad gestante.

B. Estadios avanzados



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 en pacientes recibiendo imatinib.

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 peor pronóstico y riesgo de progresión de enfermedad si no se modifica la conducta terapéutica.

El estudio de mutaciones debe solicitarse en las siguientes situaciones:
- Falla de respuesta al ITK en cualquier línea de tratamiento.
- Debut en crisis blástica.
- Progresión a fases avanzadas.

Mutaciones en el dominio quinasa del BCR::ABL1: El análisis de mutaciones en BCR::ABL1 provee información útil en la elección del futuro tratamiento.
La mutación T315I confiere resistencia completa a imatinib, dasatinib, nilotinib y bosutinib siendo sensible a ponatinib y asciminib.

Tabla 10. Mutaciones de BCR::ABL1 y su sensibilidad a ITKs

	Bosutinib	Dasatinib	Imatinib	Nilotinib	Ponatinib
Resistente	T315I V299L G205E F317L	T315I/A V299L F317L/V/I/C	T315I F317L/V/I/C T315A V299L Y253H, E255V/K, F359V/I/C	T315I Y253H E225K/V F359V/I/C	No
Sensible	F317L/V/I/C, T315A, Y253H, E255V/K*, F359V/I/C	Y253H, E255V/K, F359V/I/C	M244 L248 A337 M351	F317L/V/I/C, T315A, V299L	F317L/V/I/C, T315A, Y253H, E255V/K, F359V/I/C V299L, T315I

Las mutaciones son numerosas para incluirlas todas en la tabla.
Existen actualmente mutaciones compuestas que pueden causar resistencia a ponatinib, después del tratamiento con ITK de segunda generación, pero son poco frecuentes.
Hay datos limitados disponibles sobre las mutaciones asociadas con la resistencia clínica a bosutinib in vivo. *Algunos datos in vitro sugieren que la E255K y, en menor medida, la mutación E255V, podrían ser poco sensibles a bosutinib. Además, bosutinib tiene una actividad mínima contra la mutación F317L, el nilotinib tiene más sensibilidad en pacientes con esta mutación.
Ponatinib y asciminib son una opción de tratamiento para pacientes con la mutación T315I.

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 eventos todavía no conocidos, no son acumulativos. Por ello, si un tratamiento está siendo eficaz, hay que optimizarlo al máximo, evitar cambios prematuros y no realizar disminuciones de dosis innecesarias.
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 versión v5.0.
(https://ctep.cancer.gov/proto-coldevelopment/electronic_applications/ctc.htm).
Se debe evaluar 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 dos 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.
Con los EA grado 4 es necesaria la suspensión y en los casos que se pueda (disponibilidad de otra droga o si el estado del paciente lo permite) 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 intole rancia cruzada grado 3-4 hematológica es más frecuente.

Tabla 11. 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.

TABLA 12. Manejo de Toxicidad Hematológica

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	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 10⁹/L	Suspender dasatinib hasta RAN ≥ a 1.0 x 10⁹/L plaquetas ≥ a 50 x 10⁹/L. Reanudar a la misma dosis de inicio si la recuperación ocurre dentro de los 7 días. Si las plaquetas < 25 x 10⁹/L o RAN < 0.5 x 10⁹/L continúan bajos > a 7 días se requiere suspender hasta RAN ≥ a 1.0 x 10⁹/L y plaquetas ≥ a 50 x 10⁹/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 10⁹/L y/o plaquetas < 10 x 10⁹/L	En citopenia no relacionada con la enfermedad reducir la dosis hasta RAN ≥ 1,0 x 10⁹/L y/o plaquetas ≥ 20 x 10⁹/L y luego reanudar la dosis original. Si el evento recurre suspender dasatinib hasta RAN ≥ 1,0 x 10⁹/L y/o plaquetas ≥ 20 x 10⁹/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 10⁹/L, trombocitopenia < 50 x 10⁹/L	Suspender bosutinib hasta RAN > 1.0 x 10⁹/L y/o plaquetas > 50 x 10⁹/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 10⁹ /L y/o trombocitopenia < 50 x 10⁹/L	Primer episodio: suspender hasta la recuperación RAN > 1.5 x 10⁹/L y/o plaquetas > 75 x 10⁹/L reanudar la dosis de inicio original. Segundo episodio: suspender ponatinib hasta RAN > 1.5 x 10⁹/L o plaquetas > 75 x 10⁹/L. Reducir dosis a 30 mg/ día. Tercer episodio: suspender ponatinib hasta RAN > 1.5 x 10⁹/L o plaquetas > 75 x 10⁹/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 sobrevida 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 LSN, y transaminasas < 2.5 LSN, reanudar a menor dosis.

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.

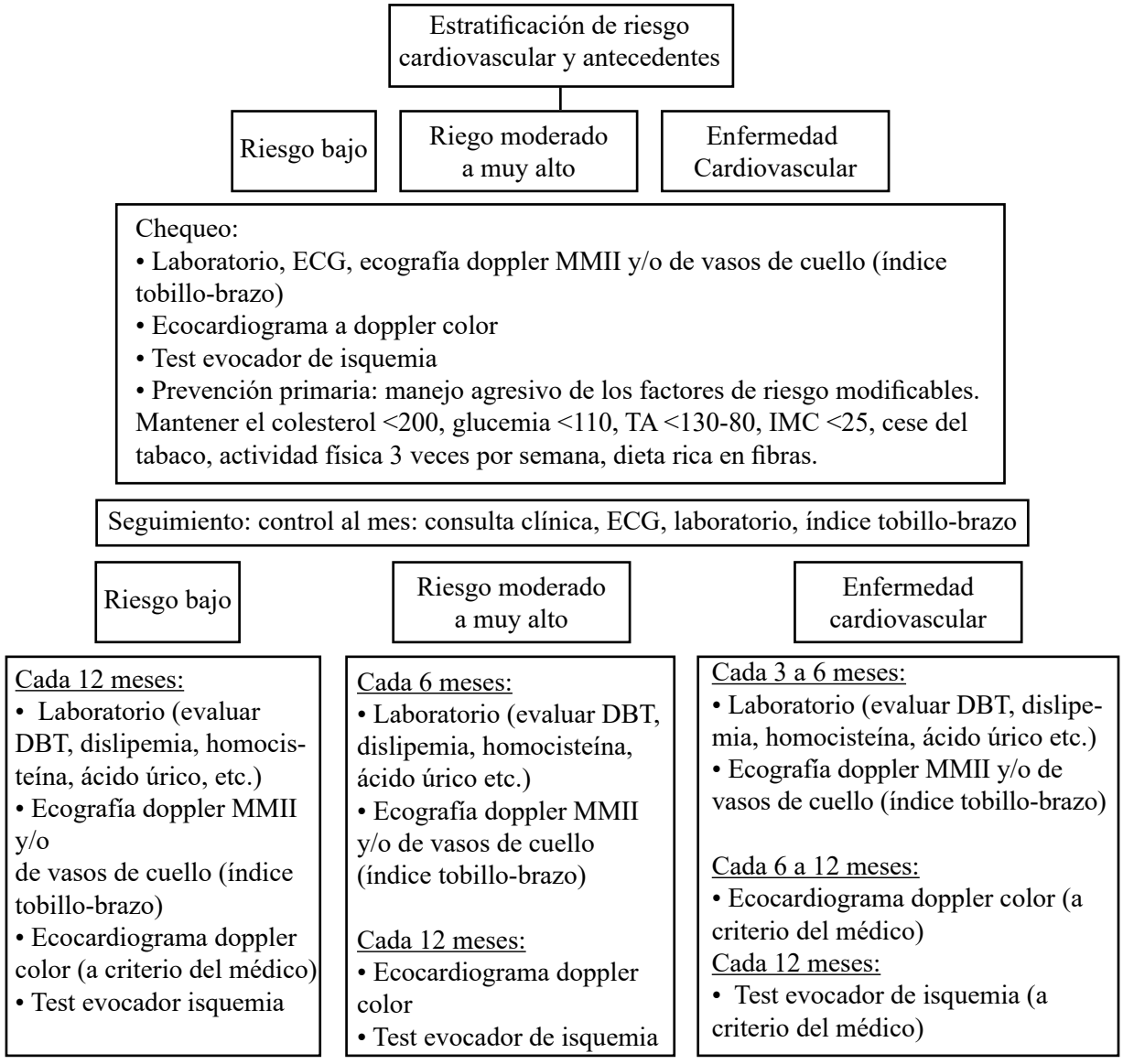
Diarrea: tratamiento sintomático

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, de acuerdo al grado de toxicidad.
Derrame pleural/pericárdico: diuréticos, interrumpir dosis, de acuerdo al grado de toxicidad. 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: corticoides tópicos o sistémicos, reducir, interrumpir o suspensión permanente de la dosis, según el grado de severidad. 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 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 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 inhibidores con toxicidad cardiovascular, pacientes con riesgo deben ser referidos al cardiólogo. Y evaluar el riesgo con los diferentes índices de riesgo cardiovascular *(European CVD risk assessment model, QRISK3: HFA-ICOS score)*.

Algoritmo estratificación de riesgo cardiovascular



Perfil de toxicidad del asciminib:
(Aprobado por FDA y EMEA). Al momento de la edición de estas guías se espera una próxima aprobación por la ANMAT.
Toxicidades no hematológicas más frecuentes: fatiga, cefalea, aumento de la lipasa, artralgias, erupción, dolor abdominal.
El evento adverso cardiovascular más frecuente es la hipertensión arterial.
Las toxicidades hematológicas son comunes a los otros ITK.

Situaciones especiales en LMC
Embarazo
El diagnóstico de LMC durante el embarazo no es frecuente, el 10% de todos los embarazos relacionados a leucemias corresponde a una LMC y el 20% de las LMC relacionadas con el embarazo se presentan en pacientes que se diagnostican durante el mismo.
La mayoría se encuentra en fase crónica, y el embarazo no afecta el curso de la LMC.
Al diagnóstico, hay tres aspectos principales a considerar, los cuales guiarán las decisiones terapéuticas: fase de la enfermedad, la carga tumoral y el tiempo al nacimiento.

Las conductas terapéuticas que se adopten son cruciales para evitar complicaciones durante la gestación y el parto: control de leucocitosis, trombocitosis y otros aspectos como las trombosis que pueden afectar a la madre y al feto.
Teniendo en cuenta la teratogenicidad del tratamiento, para las pacientes que estuvieran en crisis blástica asociada a embarazo o características de riesgo muy alto, se sugiere finalizar el periodo gestacional para comenzar el tratamiento: quimioterapia + ITK.

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 ya que la probabilidad de eventos graves supera el 10%.
b) No se dispone de estudios sobre seguridad durante la lactancia. Imatinib/nilotinib se excretan por la leche materna en bajas concentraciones, pero sus efectos son desconocidos. No hay datos respecto a dasatinib, bosutinib, ponatinib, y asciminib; por lo que es más seguro evitarlos durante la lactancia; por lo tanto no considerar lactancia en mujeres bajo tratamiento con ITK. Categoría de riesgo de la FDA: D.
c) 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 equipo tratante (hematólogo/obstetra). (Ver recomendaciones RLT).
   Luego del parto se debe reiniciar el tratamiento con el mismo ITK; evaluar la respuesta molecular y la posibilidad de diferir reinicio para permitir la lactancia algunas semanas (2 a 3) en mujeres que lo desean. Esta conducta debe ser evaluada en forma individual para evitar progresión de la enfermedad.

Se sugiere la consulta con centro de mayor complejidad especializado en LMC o con la Subcomisión de LMC de la SAH para discutir si es apropiada la discontinuación, evaluar 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 con 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 y monitoreo molecular.
En el caso del hombre, el tratamiento con ITK no afecta la fertilidad, calidad del esperma y la concepción. La recomendación actual es no suspender el tratamiento con ITK, se debería informar al equipo obstétrico. En todos los casos se recomienda seguimiento y enfoque multidisciplinario.

Tabla 13. Manejo de LMC de reciente diagnóstico en embarazo y lactancia

	Primer trimestre	**Segundo trimestre**	**Tercer trimestre**	**Lactancia**
Leucoaféresis	Iniciar con leucocitos de 100 x 10⁹/L. Valorar signos de leucostasis	Idem	Idem	--
AAS+/- HBPM	Si plaquetas > 500 x 10⁹/L	Idem	Idem	--
IFN-α2a y 2b	Evitar	Recomendado	Recomendado	Recomendado
Peg-IFN-α2a y 2b	Evitar	Recomendado	Recomendado	Recomendado
Hidroxiurea	Evitar	Evitar	Evitar	Evitar
ITK (todos)	Evitar	Evitar	Evitar	Evitar

Pacientes añosos y con comorbilidades
La terapia con ITK puede considerarse para todos los pacientes con LMC, independientemente de la edad. Las comorbilidades favorecen un mayor riesgo de eventos adversos y son consideradas el único factor

pronóstico negativo independiente para sobrevida global en pacientes tratados con imatinib o ITK de 2ª generación.
Éstas impactan sobre el diagnóstico, tratamiento, resultados, costos y calidad de vida, sin afectar un potencial éxito terapéutico con los inhibidores, pudiendo ser definidas utilizando un índice de puntuación: índice de Charlson. (otros índices pueden ser utilizados).
Es necesario adaptar el ITK, adecuado de acuerdo a las mismas y no a la edad biológica.
Evitar tratamientos a largo plazo debido a toxicidades de aparición tardía (cardiovasculares, pulmonares, infecciosas) al igual que definir las interacciones potenciales con medicamentos que pueden acentuar la toxicidad de ITK impactando en la eficacia y tolerabilidad.
La evaluación del paciente y atención adecuada de su salud hacen que los riesgos puedan ser controlados, y así poder recibir el inhibidor que mejor se adapte a sus necesidades.
El seguimiento no sólo debe contemplar la respuesta de la LMC a los inhibidores de la tirosina quinasa, sino también la revisión y evaluación de las otras patologías preexistentes al inicio de la terapia o desarrolladas durante la misma, proporcionando el manejo óptimo con equipos multidisciplinarios (cardiooncología, endocrinología, neumonología, nefrología, etc.)
Se recomienda un seguimiento más cercano para minimizar y detectar posibles toxicidades relacionadas al tratamiento y definir modificaciones terapéuticas a tiempo para asegurar la adherencia al tratamiento, considerar RLT (si cumple con criterios), se recomienda siempre que sea posible.

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 remarca 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 la LMC en la vida diaria en la Argentina magnifica el desafío y por esto recomendamos seleccionar a los pacientes si cumplen todos los criterios para una discontinuación segura. (Recomendaciones LALNET).

1. Edad ≥ 18 años
2. LMC BCR::ABL1 positivo en FC, NO tener antecedentes de fase acelerada o crisis blástica.
3. Tratamiento con ITK aprobado (imatinib, nilotinib, dasatinib o bosutinib) en 1ª línea o en 2da línea debido a intolerancia a la 1ª línea, o en 2ª línea debido a falta de RM profunda con ITK de 1ª línea, que nunca presentó criterios de falla de tratamiento.
4. ≥ 5 años de tratamiento con imatinib, nilotinib, dasatinib o bosutinib
5. Logro de RM 4.5 en laboratorio estandarizado, (*BCR::ABL1* IS ≤ 0,01).
6. Evidencia de RM 4.5 sostenida durante ≥ 2 años, según lo documentado en al menos 4 pruebas realizada con 3 meses de diferencia entre cada una como mínimo. Tener en cuenta la 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::ABL1* detectada en cualquier momento durante el curso de la enfermedad resistente.
12. Acceso a prueba qRT-PCR con sensibilidad de al menos RM4.5 (*BCR::ABL1* ¬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 (RM3; *BCR::ABL1* <0.1% IS).

14. Si no está garantizado el monitoreo molecular seriado post discontinuación, no se debe discontinuar el ITK.
    INFORMAR A LOS PACIENTES LA IMPORTANCIA DEL MONITOREO ADECUADO, LOS RIESGOS DE LA DISCONTINUACIÓN y OBTENER SU CONSENTIMIENTO.
    Informar posibilidad de síndrome de discontinuación (dolor osteomuscular, rigidez)- manejo con AINES/ corticoides.
15. 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 la Subcomisión de LMC de la SAH para discutir si es apropiada la discontinuación, potenciales riesgos y beneficios, incluyendo el síndrome de discontinuación.

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA (ver sección de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas).

Bibliografía

- 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.
- Constance C, Trudeau L, Jolicoeur EM, Langleben D, Rivard A, Chehayeb R et al. Cardiologist's perpective 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.
- Cortes J, Apperley J, Lomaia E et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. Blood. 2021;138:2042-2050.
- 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.
- 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.
- 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 .
- Khoury JD, Solary E, Abla O et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36:1703–1719.
- 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.
- Pavlovsky C, Abello PV, Pagnano K et al. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia: recommendations of the LALNET expert panel. Blood Adv. 2021 Dec 14;5(23):4855-4863.
- Robertson HF, and Apperley JF. Treatment of CML in pregnancy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022 Dec 9;2022(1):123.
- Shah NP, Bhatia R, Altman J et al. NCCN Guidelines Chronic Myeloid Leukemia, version 2.2023. April 13, 2023.

Linfomas

Coordinadores:
Trucco, José
trucco.joseignacio@hotmail.com

Warley, Fernando
ferwarley@gmail.com

Autores:
Agriello, Evangelina
Alfonso, Graciela
Ardaiz, María del Carmen
Arriola, Juan
Bergna, María Cecilia
Cacchione, Roberto
Cristaldo, Nancy
Colucci, Magali
Cugliari, María Silvana
De Dios Soler, Marcela
Egozcue, Cecilia
Fiad, Lorena
Fischman, Laura
Giannini, María Elvira
Guanchiale, Luciana
Iommi, María Paula
Kalmus, Mariana
Kohan, Dana
Korin, Laura
Lang, Cecilia
Laviano, Julia
Mahuad, Carolina
Márquez, Marisa
Miodosky, Marcela
Narbaitz, Marina Inés
Pavlovsky, Astrid
Pavlovsky, Miguel
Picón, Armando
Penalba, Romina
Pereyra, Patricio
Rivarola, Sofía
Rodríguez, Andrea
Soria, Marcela
Stemmelin, Germán
Verón, David
Vijnovich Barón, Anahí
Zerga, Marta

Declaración de conflictos de interés:
José Trucco declara haber recibido honorarios por parte de AstraZeneca, Raffo, Varifarma y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Fernando Warley declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Roche y Raffo por actividades educativas en las que ha participado. Graciela Alfonso declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Pint Pharma, Raffo, Roche y Janssen por concepto de asesorías. Juan Arriola declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de conferencias, por parte de Janssen por actividades educativas y por parte de Takeda, Janssen, Sanofi y Raffo por consultorías / asesorías. Nancy Cristaldo declara haber recibido honorarios por parte de AstraZeneca, Janssen y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas. Silvana Cugliari declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, AstraZeneca, BMS, Raffo, Sanofi y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Lorena Fiad declara haber recibido honorarios por parte de Roche y Takeda por concepto de actividades educativas en las que ha participado. María Elvira Giannini declara haber recibido honorarios por parte de Janssen y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Mariana Kalmus declara haber recibido honorarios por parte de Janssen por actividad educativa y por parte de Raffo por asesoría. Laura Korin declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Pint Pharma, Roche, Sandoz, Raffo, Abbie y AstraZeneca por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías en las que ha participado. Julia Laviano declara haber recibido honorarios por parte de Grupo Biotoscana por concepto de actividad educativa en la que ha participado. Carolina Mahuad declara haber recibido honorarios por parte de Raffo, AstraZeneca, Abbvie, Janssen, Takeda, Sandoz, Novartis y Roche por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías en las que ha participado. Marisa Márquez declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Abbvie, Servier, Takeda, Janssen y Sandoz por concepto de conferencias y asesorías en las que ha participado. Marina Narbaitz declara haber recibido honorarios por parte de Takeda y Roche y Pint Pharma por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Miguel Pavlovsky informa haber recibido honorarios por parte de Janssen, AstraZeneca y Abbvie por concepto de conferencias y por parte de Raffo por asesorías. Patricio Pereyra declara haber recibido honorarios por parte de Raffo, Pint Pharma, AstraZeneca y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Andrea Rodriguez declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, Raffo y Roche por concepto de asesorías. Anahí Vijnovich Barón declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por actividad educativa en la que ha participado. Marta Zerga declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Abbvie y AstraZeneca por concepto de conferencias y por parte de BMS y Janssen por concepto de asesorías. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Linfoma difuso de células B grandes, linfomas B de alto grado NOS, linfoma B de alto grado con reordenamiento de MYC y BCL2 489
Linfoma Folicular 507
Linfoma del Manto 515
Linfoma Primario Mediastinal 523
Linfoma Burkitt 529
Linfomas Marginales 537
Linfomas primarios del SNC 555
Linfomas de Hodgkin 563
Linfomas no Hodgkin T periféricos 573
Síndromes linfoproliferativos asociados a deficiencia/disregulación inmune 585
Linfomas cutáneos primarios 597
Linfomas en pediatría 613
Anexo de tratamiento 635

Linfoma difuso de células B grandes
Linfomas B de alto grado NOS
Linfoma B de alto grado con reordenamiento de MYC y BCL2

Abreviaturas:

LDCBG:	Linfoma difuso de células B grandes
IPI:	Índice pronóstico internacional
CG:	Centrogerminal
No CG:	No centrogerminal
CFM:	Citometría de flujo multiparamétrica
ABC:	Célula B activada (por perfil génico)
WHO:	Organización mundial de la Salud
ICC:	Consenso internacional
DE:	Doble expresor
DH:	Doble HIT
LCBAG:	Linfoma de células B de alto grado
SLP:	Sobrevida libre de progresión
SG:	Supervivencia global
EOT Metotrexate:	Profilaxis con Metotrexate de fin de tratamiento
COO:	Célula de origen

Introducción

El linfoma difuso de células grandes B (LDCBG) es el más frecuente en pacientes adultos. Constituye el 35% de todos los linfomas no Hodgkin, con una incidencia que aumenta con la edad. También es el linfoma más frecuentemente asociado a la infección por VIH. Se trata de una entidad heterogénea, considerado actualmente un síndrome clínico-patológico. La presentación clínica puede ser nodal o extranodal, con síntomas B en el 30% de los casos, aunque éstos dependen fundamentalmente de la localización. El 40% de los LDCGB se origina en tejido linfoide de localización extraganglionar, siendo los sitios más frecuentes el tubo digestivo y el cavum. A diferencia de lo que ocurre en otros linfomas de comportamiento indolente, el diagnóstico puede realizarse en estadíos precoces (I y II). Sin embargo, el 60% de los pacientes se presentan en estadíos III o IV al debut. Por su rápida progresión, y por la mayor cohesividad de las células que lo componen, es menos frecuente el compromiso de médula ósea al diagnóstico, observándose sólo en el 30% de los casos. Dentro de los parámetros de laboratorio, los valores de LDH se encuentran incrementados en el 50% de los pacientes y representan una medida de la carga tumoral. Ciertos subtipos histológicos, 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, constituyen síndromes clínicos particulares, con consideraciones pronosticas y terapéuticas diferenciales.

Factores pronósticos

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). Más recientemente fue descrito el NCCN-IPI que establece categorías por grupo etario y grado de aumento de LDH, y que tendría mayor capacidad de discriminar los cuatro grupos pronósticos. 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
Edad > 60 a	1
PS > 1	1
Estadío III-IV	1
LDH > 1 VN	1
Extranodal > 1	1

NCCN-IPI		**Puntaje**
Edad	>40 y < 60	1
	>60 y < 75	2
	>75	3
PS > 1		1
Estadío 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

N° 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 re arreglados en el LDCBG son el BCL6 (30% de los casos), el BCL2 (20% de los casos) y el MYC (5-10% de los casos). Los re arreglos de MYC se asocian a peor pronóstico, con respuesta disminuida a la quimioterapia incluyendo rituximab y TAMO. Los linfomas denominados "doble hit" son variantes con alta tasa de proliferación, cuyo diagnóstico se realiza al detectar los re arreglos de los genes MYC y BCL2 por técnica de FISH, actualmente denominados linfomas B de alto grado con re arreglos del MYC y BCL2.
- El estudio del perfil de expresión génica permite dividirlos, de acuerdo a la célula de origen, en centro germinal (CG) y de célula B activada (ABC, o no CG). La variante de célula B activada muestra diferencias pronosticas significativas, con resultados inferiores en sobrevida libre de eventos y sobrevida global.

Considerar, siempre que sea posible, la posibilidad de conservar muestras para estudios moleculares posteriores.

Dagnóstico

El diagnóstico histológico se realizará con la biopsia del ganglio completo o una cuña del mismo siempre que sea posible. La aspiración con aguja fina no es adecuada para el diagnóstico de un linfoma. Considerar al momento de la obtención de la muestra todos los estudios que serán potencialmente necesarios para la correcta identificación de la patología según las guías actuales vigentes.

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 7.5 cm, aunque existe controversia en este punto)
- 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, realizar pan Tomografía.
- 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.
- PAMO diagnóstica, y al finalizar tratamiento (si hay compromiso inicial). Se podría evitar en casos en que el PET TC sea francamente positivo, o en los casos negativos, excepto que:
  - El paciente sea un estadio inicial I o II y uno planee hacer un tratamiento de quimioterapia acortada.
  - Cuando hay sospecha de linfoma de bajo grado transformado ya que pueden no captar en el PET TC, pero sí afectar el pronóstico.
  - Cuando el paciente tiene citopenias en sangre periférica.
- Punción lumbar con estudio de LCR que incluya citometría de flujo multiparamétrica (CFM) y RNM de cerebro en población de riesgo (ver figura 7). 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.

La punción lumbar (PL) debería ser realizada por expertos, considerando que la sensibilidad depende directamente de la calidad y del volumen de LCR disponible para el análisis. Las muestras de LCR deben ser colocadas directamente en un tubo con EDTA e inhibidor de proteasas (Transfix – Citomark). De este modo puede conservarse hasta 5 días luego de extraído para su procesamiento. Si no se utiliza Transfix, el 70% de las células patológicas presentes en el LCR se degradan en la primera hora. Es recomendable que, ante la sospecha de PL traumática, no se administre medicación y se repita el procedimiento.

Histopatología y perfiles moleculares

Dentro de los linfomas difusos de células grandes B, los LDCBG NOS representan la entidad más frecuente. Los LDCBG NOS comprenden los casos nodales y extranodales que no pertenecen a una categoría diagnóstica específica, y presentan variantes morfológicas y fenotípicas, y también características moleculares/genéticas particulares. Estas variantes morfológicas e inmunofenotipicas que previamente se definían como linfoma centroblástico, inmunoblástico, anaplásico, CD5+ o "doble expresor" no parecen tener tanto impacto pronóstico y no reflejan verdaderos subgrupos biológicos. No obstante, se propone mantener la distinción según la célula de origen, que tendría impacto pronóstico, mediante técnica inmunohistoquímica (IHQ) en células B centrogerminales (CG) y no centrogerminales (no CG) (Figura 1), o mediante expresión génica en células B centrogerminales (CG), células B activadas (ABC) e inclasificables. Recientemente, y basado en estudios genéticos y moleculares, se han identificado 7 nuevos subgrupos. En cuatro de ellos, denominados MCD (basado en la co-ocurrencia de las mutaciones $MYD88^{L265P}$ y CD79B), BN2 (basado en fusiones BCL6 y mutaciones NOTCH2), N1 (basado en mutaciones NOTCH1) y EZB (basado en mutaciones EZH2 y translocaciones BCL2), ya se han demostrado diferencias en cuanto a la respuesta a inmunoquimioterapia, con supervivencia favorable en los subtipos BN2 y EZB, y resultados inferiores en los subtipos MCD y N1. Aunque se consideró prematuro introducir las clasificaciones moleculares en la clasificación 5ta Ed WHO, en el futuro la combinación de célula de origen y subclasificación molecular podrá permitir una estratificación más precisa para la elección de tratamientos.

A fines de 2022 fueron publicadas dos actualizaciones de la clasificación de neoplasias hematológicas: la de la OMS (WHO) 5ta Ed. y la del grupo de Consenso Internacional (ICC). La nueva edición WHO reconoce 17 entidades específicas de linfoma de células grandes B fuera de los NOS, la mayoría de los cuales permanecen sin mayores cambios en comparación con la edición previa (2017).

Un debate no resuelto por ahora, es sobre la creación de un subgrupo de linfomas extranodales. Éste incluiría linfomas de sitios como SNC, testículo, primario cutáneo tipo de la pierna, primario de mama, intravascular y adrenal. La mayoría de éstos son de tipo no CG (ABC) y tienen características moleculares comunes como mutación de MYD88 y CD79B. Especialmente el de SNC y de testículo presentan características similares, por lo cual el testicular aparece actualmente como entidad. Por el momento sería prematuro para el resto.
En la 4ta Ed. WHO figuraba como entidad provisional el "linfoma Burkitt-like con aberración de 11q", llamado así por su semejanza clínica, morfológica e inmunofenotípica con el linfoma Burkitt. Posteriormente ha sido demostrado que estos linfomas tienen mutaciones asociadas a los LDCBG sin las mutaciones típicas del Burkitt. Debido a estos estudios moleculares, ha sido separada del linfoma Burkitt, siendo reconocida para el grupo ICC como entidad provisional bajo el nombre de "linfoma de células grandes B con aberración de 11q" y en la 5ta Ed WHO como "linfoma de células B de alto grado con aberración de 11q". Estas alteraciones de 11q se detectan mediante técnica de FISH. Usualmente se presentan en pacientes adultos jóvenes, con niveles menores de LDH, menos compromiso abdominal y mejor pronóstico que el linfoma Burkitt.

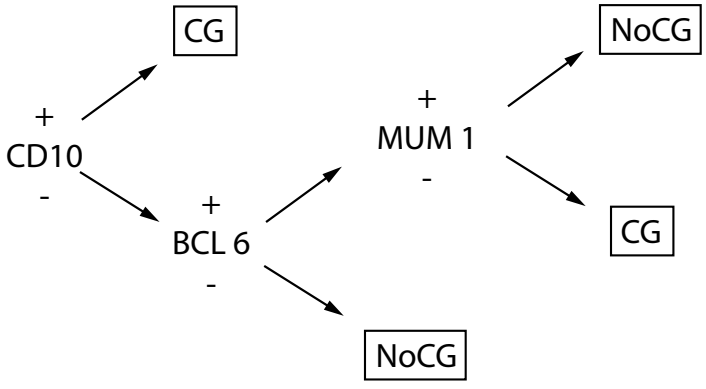
Tabla 4. Clasificaciones LDCBG, LCBAG y alto grado con reordenamiento de MYC y BCL2

<table>
<tr><th>WHO 4ta edición (2017)</th><th>WHO 5ta edición (2022)</th><th>ICC 2022</th></tr>
<tr><td colspan="3">Linfoma difuso de células grandes B, NOS
• Subtipo centro germinal
• Subtipo célula B activada</td></tr>
<tr><td>Linfoma Burkitt-like con aberraciones de 11q (entidad provisional)</td><td>Linfoma de células B de alto grado,
con aberraciones de 11q</td><td>Linfoma de células grandes B
con aberraciones de 11q (entidad provisional)</td></tr>
<tr><td>Linfoma de células grandes B con R IRF4 (entidad provisional)</td><td colspan="2">Linfoma de células grandes B con R IRF4 (considerado entidad)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular
(no incluido en esta categoría. Ver Hodgkin)</td><td>Linfoma de células B predominio linfocítico nodular
(Grado 2, incluye patrones D, E, F)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Linfoma de células B rico en células T/histiocitos</td></tr>
<tr><td>No considerado como entidad</td><td>Linfoma de células grandes
B primarios de sitios
inmunológicamente privilegiados</td><td>No considerado como entidad</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Linfoma difuso de células grandes B primario de SNC</td><td>Linfoma de células grandes B primario de SNC</td><td rowspan="2">Linfoma difuso de células grandes B primario de SNC</td></tr>
<tr><td>Linfoma de células grandes B primario de vitreorretina</td></tr>
<tr><td>No considerado como entidad</td><td colspan="2">Linfoma de células grandes B primario de testículo (nueva entidad)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Linfoma de células grandes B primario cutáneo, tipo pierna</td></tr>
<tr><td colspan="3">Linfoma de células grandes B intravascular</td></tr>
<tr><td>No considerado como entidad</td><td>Linfoma de células grandes B,
asociado a fluidos "overload"</td><td>Linfoma primario de efusiones HHV8 y EBV negativos (entidad provisional)</td></tr>
<tr><td>Úlcera mucocutánea EBV positiva (entidad provisional)</td><td>Úlcera mucocutánea EBV positiva (no incluida en esta categoría. Ver asociados a inmunodeficiencias)</td><td>Úlcera mucocutánea EBV positiva</td></tr>
<tr><td>Linfoma Difuso de células grandes B,
EBV +, NOS</td><td>Linfoma Difuso de células grandes B, EBV +</td><td>Linfoma difuso de células grandes B,
EBV +, NOS</td></tr>
<tr><td colspan="3">Linfoma difuso de células grandes B, asociado a Inflamación crónica</td></tr>
</table>

Linfoma difuso de células grandes B, asociado a fibrina (subtipo asociado a Inflamación crónica)	Linfoma de células grandes B, asociado a fibrina	Linfoma difuso de células grandes B, asociado a fibrina (subtipo asociado a inflamación crónica)
Granulomatosis linfomatoidea		
No incluido como entidad	Incluido en proliferaciones linfoides/linfomas asociados a deficiencia y desregulación inmune (no considerado entidad)	Desórdenes linfoproliferativos polimorfos de células B EBV +, NOS (entidad provisional)
Linfoma de células grandes B ALK +		
Linfoma plasmablástico		
Linfoma de células B de alto grado, con re arreglos de MYC, BCL2 y/o BCL6	LDCBG/Linfoma de células B de alto grado, con re arreglos de MYC y BCL2	Linfoma de células B de alto grado, con re arreglos de MYC y BCL2
No considerado como entidad		Linfoma de células B de alto grado, con re arreglos de MYC y BCL6 (entidad provisional)
Linfoma de células B de alto grado NOS		
Linfoma de células B primario mediastinal		
Linfoma de células B inclasificable con características intermedias entre LDCBG y linfoma Hodgkin clásico	Linfoma mediastinal de la zona gris	
Linfoma difuso de células grandes B NOS, HHV8+	Linfoma difuso de células grandes B KSHV/HHV8+	Linfoma difuso de células grandes B NOS, HHV8+
Linfoma primario de efusiones		

Se denominan linfomas doble expresores (DE) a aquéllos que en la IHQ sobreexpresan MYC y BCL2 pudiendo o no tener reordenamiento en el FISH. Los linfomas DE predominan en edades más avanzadas (edad media 63 años), 52% a 82% se presentan en estadíos 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 linfoma DE no se considera un subrogante de linfoma doble HIT (DH). El 80%-90% de los linfomas DH son DE, mientras que <20% de los DE son DH.

Figura 1. Algoritmo Hans.



La diferenciación por IHQ entre los subgrupos CG (CD10+, BCL-6+) y no CG (MUM-1+) no se correlaciona con el pronóstico clínico, como sí ocurre cuando son clasificados de acuerdo al perfil de expresión génica, y el porcentaje de correlación entre ambos es del 70-80%. En la actualización de 2022 se considera imperiosa la identificación de estos subtipos por IHQ, hasta que la determinación del perfil génico sea incorporada en la rutina diagnóstica (figura 1, algoritmo de Hans).

Inmunofenotipo (citometría de flujo multiparamétrica)

La tabla 5 muestra un panel sugerido para la inmunomarcación por citometría de flujo multiparamétrica (CFM) de muestras con sospecha de LDCBG. La expresión inmunofenotípica intensa de CD38+++ y CD81+++ en linfomas B se asocia fuertemente a la presencia de re arreglos del gen MYC, lo que puede ayudar a guiar el estudio citogenético. Se recomienda considerar estos marcadores en los paneles de rutina por CFM.

Tabla 5. Citometría de flujo multiparamétrica

	CD45	CD19	CD10	CD20	CD5	CD79b	CD200	CD43	CD38	CD81	CD95	CD39
LDCBG CG	++	+	+	++	-	-/++	-	-	+/++	+/++	+	-/+
LDCBG no CG	++	+	-	++	-	-/++	+	-/+	+/++	+/++	+/++	+/++

Linfoma B de alto grado con reordenamiento de MYC y BCL2 (doble HIT)

El diagnóstico de linfoma DH requiere de técnicas de citogenética molecular (FISH) para la detección de rearreglos de los genes MYC y BCL2, al igual que para BCL6. El estudio por FISH puede ser realizado sobre células fijadas obtenidas del tejido fresco o sobre muestras incluidas en parafina.

Para WHO 2022 los tumores con rearreglos de MYC y BCL2 se denominan LDCBG/ linfoma de células B de alto grado (LCBAG) con rearreglos de MYC y BCL2, y tienen morfología que va de célula grande a blastoide/intermedia. Esta entidad a veces puede estar precedida por linfoma folicular y presentar un perfil de expresión génica similar a los centroblastos de la zona oscura del centro germinal. Esta nueva clasificación no considera como entidad los linfomas B de alto grado con reordenamiento de MYC y BCL6.

Por otro lado, para el grupo ICC, el linfoma de células B de alto grado DH comprende dos entidades:

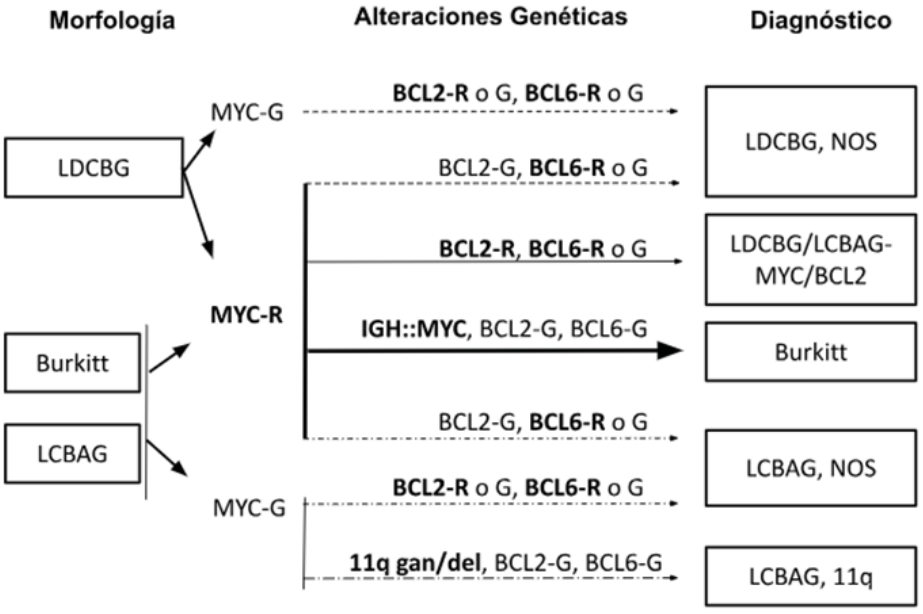
- LCBAG con rearreglos de MYC y BCL2 (con o sin rearreglos de BCL6)
- LCBAG con rearreglos de MYC y BCL6 (como entidad provisional). Los casos con re-arreglo de MYC/BCL6 muestran frecuentemente compromiso extranodal, curso clínico más agresivo y peor pronóstico. Con menor frecuencia presentan inmunofenotipo CG, siendo CD10 (−) y MUM1 (+). Para la WHO 2022 los tumores con rearreglos de MYC y BCL6 son considerados como un subtipo genético de LDCBG y de LCBAG respectivamente.

Existe controversia acerca de en qué pacientes deberían investigarse los reordenamientos de los genes MYC, BCL2 y, en determinados casos, BCL6 mediante técnicas de FISH. Contamos con guías que sugieren que sean efectuados en todos los LDCBG, LCBAG y pacientes con sospecha de Burkitt, mientras que otros expertos 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 LDCBG y Burkitt (LCBAG)
- Linfomas con morfología blastoide
- LDCBG con fenotipo CG + DE
- LDCBG con fenotipo CG + Ki67 > 80%.
- En pacientes que se presenten con enfermedad diseminada o leucemizada, o con compromiso de SNC.
- Pacientes con sospecha de linfoma de Burkitt

Como estrategia alternativa para el estudio de los pacientes con genotipo CG se podría comenzar con la búsqueda de rearreglos del gen MYC, para luego estudiar rearreglos de BCL2 en los casos positivos para el primero. Esto es una posibilidad siempre que se pueda contar con los resultados antes del segundo ciclo de quimioterapia.

Figura 3. Algoritmo linfomas B difusos y de alto grado según morfología y estudios moleculares (FISH). *R* re arreglo, *G* germinal



Linfoma de células B de alto grado

Constituyen un grupo de linfomas agresivos que por razones biológicas y clínicas no deben ser clasificados como LDCBG NOS ni como linfomas de Burkitt.

Los linfomas de células B de alto grado NOS son heterogéneos desde el punto de vista molecular, con morfología blastoide o intermedia entre LDCGB NOS y linfoma de Burkitt. Usualmente tienen un fenotipo CG. La mitad de los casos muestran reordenamiento de MYC aislado. Tienen un comportamiento más agresivo que los LDCBG.

En la edición WHO 2017, casos expresando TDT eran considerados dentro de las neoplasias precursoras B: Linfoma/Leucemia linfoblástica. Actualmente casos con morfología de células grandes expresando TDT, negatividad de CD34 y presencia de rearreglos de MYC aislado o DH, recomiendan considerarlos como LDCBG o LCBAG NOS con expresión de TDT.

Tratamiento

Grandes estudios randomizados (MINT, estudio del Grupo GELA, RICOVER), demostraron la superioridad de la inmunoquimioterapia, 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 estadío y factores de riesgo (IPI). Se consideran localizados los estadíos I y II de Ann Arbor, y avanzados los III y IV.

Tratamiento de los estadíos precoces (I y II)

Tres categorías

Estadíos I y II no voluminosos y sin factores de riesgo (IPI 0).

(SLE a 10 años del 90%)

R-CHOP 21 x 4 +/- 2R. Si PET negativo (SD 1,2,3) luego del 3er. ciclo, se completarán 4 ciclos de R-CHOP +/- la administración de 2 dosis de rituximab. La adición de RT o de 2 ciclos adicionales de R-CHOP no han demostrado ningún beneficio en estos pacientes (Categoría 1). Si PET positivo (SD 4), se completarán 4 ciclos de R-CHOP + RT loco regional.

R-CHOP 21 x 3 + RT loco regional en campo comprometido (30-36 Gy) (Categoría 1).

Estadíos 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 (Categoría 2B)

R-CHOP 21 x 3 + RT en campo comprometido o R-CHOP 21 x 6.
La adición de radioterapia es discutida (2B) si se realizan más de 3 ciclos.

Estadíos I y II voluminosos
R-CHOP 21 x 6 +/- RT loco regional (30-40 Gy en campos comprometidos) (Categoría 2A) Presentan una sobrevida libre de eventos a 5 años del 49% (similar a la de la enfermedad avanzada).
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. Puede ser omitida en pacientes que logran RC metabólica luego de 6 ciclos de R-CHOP.

Tratamiento de los estadíos avanzados (III y IV)
R-CHOP 21 x 6 (Categoría 1)
La radioterapia sobre enfermedad voluminosa es discutida si el paciente se encuentra en RC metabólica por PET/TC al final del tratamiento QT. (Categoría 2B)
La combinación polatuzumab-R-CHP ha demostrado beneficio en la sobrevida libre de progresión (SLP) sin impacto en la supervivencia global (SG) en pacientes con IPI 2-5, y ha sido recientemente aprobado en Argentina por ANMAT.
Se recomienda TC en la mitad del tratamiento para evaluación de respuesta interina. Se consideran con respuesta a los pacientes con reducciones mayores del 50% de la masa tumoral inicial. En ellos se completará con 6 ciclos de R-CHOP. 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-DA-EPOCH o consolidación con altas dosis de quimioterapia y rescate de células progenitoras (Categoría 2B). Sin embargo, estas estrategias no han demostrado beneficio en estos pacientes de alto riesgo.
Consideraciones especiales de los estadíos 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 doxorrubicina liposomal (30 mg/m2).
- R-CEPP (rituximab, etopósido, prednisona y procarbazina)
- R-CEOP (rituximab, ciclofosfamida, etopósido, vincristina y prednisona)
- R-GCVP (rituximab, gemcitabina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona)

Tratamiento de los linfomas de alto grado con reordenamiento del MYC y BCL2
Los linfomas DH 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. El análisis retrospectivo de varias series numerosas de pacientes ha mostrado resultados inferiores con R-CHOP en comparación con esquemas como R-DA EPOCH, CODOX M IVAC y R-HyperCVAD. En dichas series, los mejores resultados corresponden al R-DA EPOCH, dada su menor toxicidad, considerando la edad avanzada de la mayor parte de los pacientes.

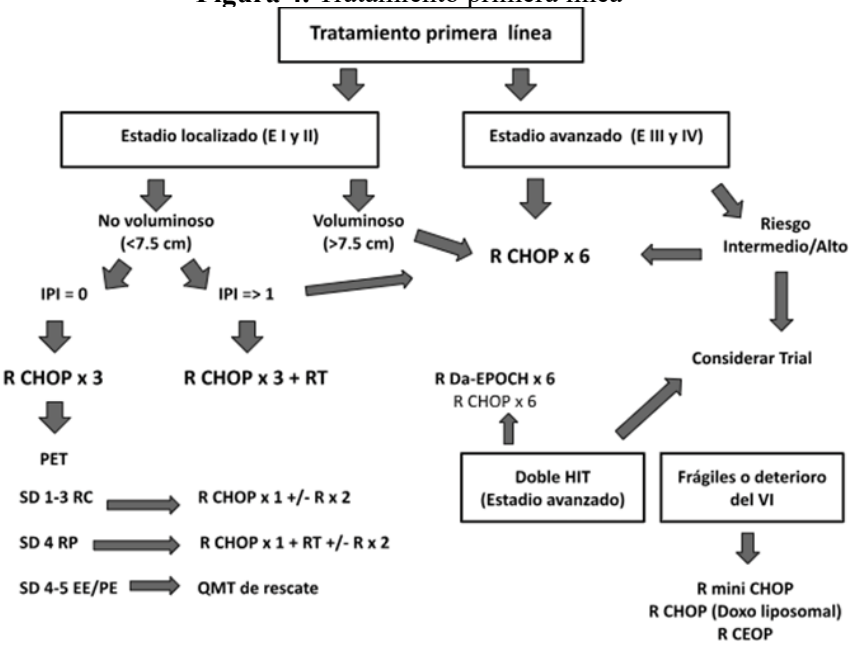
También resulta motivo de controversia si estos pacientes deben ser consolidados con TAMO una vez alcanzada la RC con el tratamiento de primera línea. Algunos autores proponen dicha consolidación, especialmente en pacientes tratados con esquemas menos intensivos como el R-CHOP. No obstante, dos series numerosas de pacientes no han mostrado beneficio en términos de SLP para los pacientes consolidados con TAMO una vez obtenida la primera RC.

A pesar de lo expuesto precedentemente, un estudio alemán de la vida real recientemente publicado sobre 259 pacientes en el cual se compararon 134 pacientes tratados con esquemas R-CHOP-like versus 125 pacientes tratados con esquemas más intensivos (R-EPOCH, R-DA-EPOCH, R CODOX-M/IVAC, R HyperCVAD o R-CHOP seguido de consolidación con TAMO), no mostró diferencias en las tasas de respuesta, ni en sobrevida libre de progresión y sobrevida global entre ambos grupos.

El compromiso del SNC es frecuente, por lo que debe investigarse sistemáticamente el LCR mediante CFM. Incluir alguna estrategia de profilaxis del compromiso del SNC ha permitido reducir la recaída en SNC del 15 al 5% a los 3 años.

En pacientes con linfomas DH y DE recaídos o refractarios se han obtenido resultados alentadores con terapia de CART, sin diferencias en las tasas de RC, ORR, mediana de SLP y SG respecto de las obtenidas en el resto de los LDCBG recaídos/refractarios. No obstante, en el grupo de linfomas recaídos luego de terapia CART, los linfomas DH mostraron menor sobrevida que los linfomas DE y el resto de los LDCBG.

Figura 4. Tratamiento primera línea



Tratamiento de pacientes recaídos y refractarios

En la recaída se recomienda nueva biopsia del sitio clínico comprometido. El factor de mayor impacto pronóstico ante un esquema de 2da. línea es la diferenciación entre refractarios, recaídos en los primeros 12 meses o recaídos posteriores al año.

Tabla 6. Tiempo a la recaída y SG

	Refractarios	Recaídos < 12 meses	Recaídos >12 meses
Mediana SG en meses	7	12.5	37.8
SG a 4 años	14%	30%	47%

La elección del esquema de rescate dependerá de:

- Factores del paciente (edad, comorbilidades, función cardíaca, etc.)
- Proyecto terapéutico (si es candidato a consolidación con TAMO)

Esquemas de segunda línea en pacientes candidatos a TAMO.

El factor predictivo más importante para la elegibilidad para TAMO es la quimio sensibilidad. Los mejores resultados se obtienen en pacientes que ingresan al TAMO en respuesta completa (PET negativo índice de Deauville 1-3) luego de la QT de rescate.

Los esquemas incluyen:
- R ICE
- R DHAP
- R DHAX
- R ESHAP
- R GEMOX
- R GDP
- R MINE o MIZE
- R vinorelbine, gemcitabina, oxaliplatino

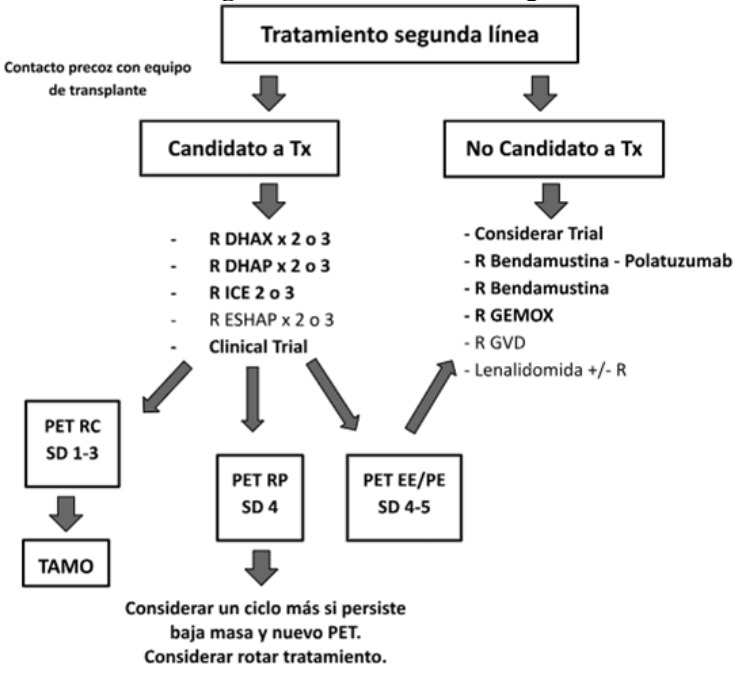
El estudio PARMA demostró el beneficio en consolidar con TACPH, pero fue realizado en la era Pre rituximab.
El estudio CORAL recomienda asociar rituximab a los protocolos ICE o DHAP por su baja toxicidad y por mostrar sinergia con la quimioterapia. En este estudio se ha observado que, si la recaída ocurre después de los 12 meses de la exposición al rituximab, ello no afectaría el pronóstico. El cambio de anticuerpo monoclonal a obinutuzumab no brinda un beneficio. 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 65-75 años se realizará consolidación con altas dosis de quimioterapia + TAMO.

Otros esquemas aprobados por la FDA en pacientes recaídos a 2 líneas: (No aprobados por ANMAT)
- En EEUU los CARTs han sido aprobados en pacientes refractarios primarios o recaídos a una primera línea dentro de los 12 meses. En EEUU y Europa los CARTs han sido aprobados en 3ra línea.
- Tafasitamab-lenalidomida.
- Loncastuximab tesirine
- Selinexor
- Epcoritamab

Esquemas de segunda línea y terapias posteriores en pacientes NO candidatos TAMO.

En estos pacientes la intención es paliativa por lo que debe evaluarse el beneficio vs la toxicidad.
Los esquemas usados incluyen:
- Polatuzumab en combinación con rituximab y bendamustina (R pola bendamustina)
- R Bendamustina
- R GEMOX
- R GVD
- RT localizada
- Lenalidomida +/- rituximab. No aprobada en esta indicación, pero con utilidad clínica

Figura 6. Tratamiento de segunda línea



Pacientes de edad avanzada

Resulta controversial la edad para definir al 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 o 1 gramo ciclofosfamida)
- Plan de profilaxis de lisis tumoral
- Profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias
- En mayores de 80 años se propone R-mini CHOP.

En la mayoría de los pacientes el pronóstico si reciben tratamiento oncoespecífico es mejor que si se continúa sólo con cuidados paliativos.

Profilaxis del SNC

La recaída secundaria en SNC del LDCBG es un evento poco frecuente, pero se asocia a un pronóstico ominoso. Tradicionalmente, el uso sistemático de la profilaxis de recaída en SNC se utilizó como estrategia para disminuir este riesgo en pacientes de alto riesgo, siendo heterogénea esta definición entre las diferentes guías.

El uso del score de riesgo CNS-IPI (2016) permite categorizar a los pacientes en 3 grupos de riesgo, siendo los de alto riesgo (4 a 6 puntos) aquéllos con un riesgo de recaída global del 10.2% a 2 años, pero carece de especificidad. El compromiso extranodal se asoció de manera independiente en estudios retrospectivos, a un riesgo incrementado de recaída, siendo el compromiso renal/adrenal (incluidos como variables en el CNS-IPI), testicular y mamario, los que presentan resultados más consistentes. El compromiso uterino, cutáneo primario, de médula ósea han mostrado resultados dispares en diferentes estudios. En una serie retrospectiva reciente de 1532 pacientes, la presencia de ≥3 áreas extranodales comprometidas por PET/TC al diagnóstico se asoció a un riesgo incrementado de recaída en SNC, independientemente del CNS-IPI. Actualmente se están realizando estudios evaluando si la presencia de mutaciones en ciertos genes o fenotipo tipo MCD, determinado mediante estudios de secuenciación. Servirían para determinar subgrupos de riesgo adicionales a los tradicionales.

Los estudios sugeridos a realizar al diagnóstico son:

- Punción lumbar con estudio citológico + CMF de LCR
- RMN de cerebro con gadolinio

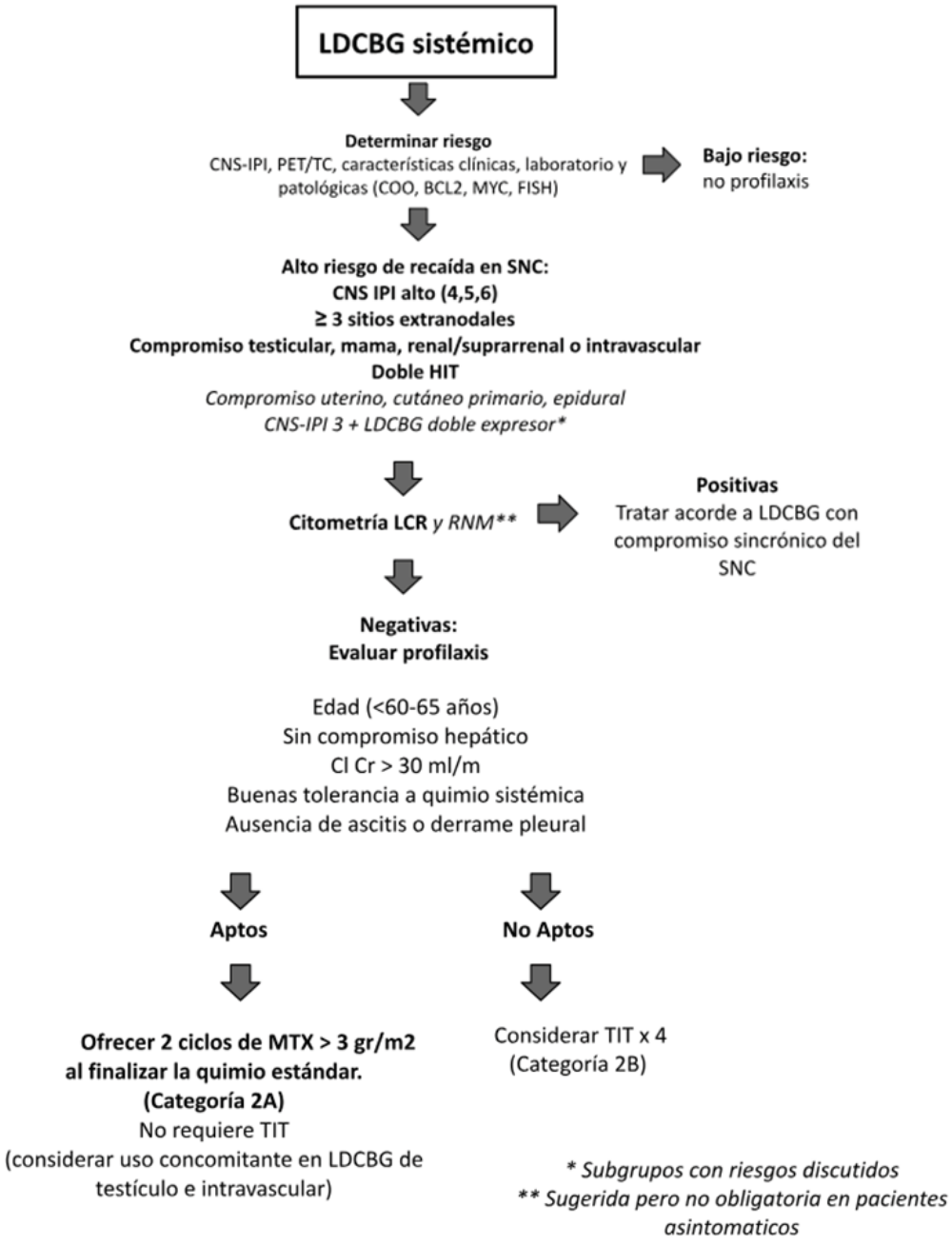
Se propone un algoritmo de manejo de la profilaxis en la figura 7

El método ideal de profilaxis es controvertido, basándose las recomendaciones en estudios retrospectivos. Teniendo en cuenta que aproximadamente el 70% de las recaídas en SNC son en parénquima, actualmente hay una tendencia a mayor uso de metotrexate IV como profilaxis (ej. 3 gr/m2: 20% en 15 minutos y el resto en infusión de no más de 3 horas) con rescate con leucovorina, si bien estudios retrospectivos han mostrado resultados controvertidos en cuanto a su eficacia. Wilson M et al. evaluaron su utilización al finalizar el R-CHOP (EOT metotrexato), no hallándose diferencia de eficacia en comparación a aquellos pacientes que lo recibieron intercalados, pero sí con un perfil de toxicidad más favorable para el primer grupo, con menor retraso en el ciclado, por lo que se sugiere considerar su administración al haber completado el tratamiento sistémico.

En aquellos pacientes de alto riesgo no candidatos a recibir altas dosis de metotrexato, la utilización de 4 dosis de metotrexato intratecal (15 mg) + dexametasona (4 mg) + citarabina (36 mg) junto a cada ciclo de R-CHOP es una opción a considerar. Recientemente un metaanálisis que incluyó 14 estudios retrospectivos de uso de TIT como único método de profilaxis en pacientes tratados con antraciclínicos y rituximab, concluyó que no hay evidencia fuerte sobre el beneficio del uso de TIT así como tampoco sobre su falta de eficacia.

Se recomienda realizar la TIT en día alterno al R-CHOP con motivo de evitar errores entre la vincristina y la citarabina de ambos regímenes. Como medida adicional se recomienda diluir la vincristina en solución fisiológica con el mismo fin.

Figura 7. Profilaxis del SNC



Tratamiento del LDCGB con compromiso sincrónico de SNC

Dada la necesidad de soporte clínico, se debe considerar tratamiento en un centro con experiencia en el manejo de este tipo de situaciones.

Compromiso parenquimatoso

- Pacientes ≤70 años, s/comorbilidades:
  - → Metrotexato - ARA C con consolidación con TACPH con carmustina / tiotepa.
  - → R-CHOP con metotrexato 3.5 g/m2 IV los días 15 de cada ciclo y considerar la consolidación con TACPH
  - → Protocolo MARIETTA: 3 ciclos de esquema MATRIX + 3 ciclos de R - ICE + consolidación con TACPH con carmustina / tiotepa. Se podrían utilizar dos ciclos de esquema R-CHOP previos para enfermedad voluminosa sistémica.

- Pacientes mayores a 70 años, ECOG ≥3
  → R-CHOP con metotrexato 3.5 g/m2 IV los días 15 de cada ciclo
  → R-CHOP con TIT

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 prolonga el efecto de la droga y la duración del rescate.

Variantes morfológicas que requieren consideraciones terapéuticas particulares

Linfoma plasmablástico
Ver capítulo: *Síndromes linfoproliferativos asociados a deficiencias/disregulación inmune.*

LDCB 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. El tratamiento se basa en R-CHOP y se debe adicionar radioterapia del testículo contralateral y profilaxis del SNC con 4 TIT +/- 2 dosis de metotrexate ev al finalizar el tratamiento (basado en estudio IELSG-30).

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. En el último congreso de Lugano (17th ICML 2023) se presentó un trabajo prospectivo, multicéntrico de 37 pacientes con diagnóstico de linfoma intravascular, sin compromiso de SNC. El tratamiento basado en 3 ciclos de R-CHOP, seguido por dos ciclos de R-Mtx y luego 3 ciclos más de R-CHOP, asociado a quimioterapia intratecal triple x 4. Dicha combinación mostró una SLP a 5 años del 68% y una SG a 5 años del 78%. Evaluar la consolidación con TAMO en primera remisión completa. Dado que es una patología poco prevalente, la evidencia se basa en series de casos y estudios retrospectivos con bajo número de pacientes, por lo tanto, la evidencia a favor es baja.

LDCBG gástrico
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 re-arreglo del gen BCL6 es más común en los LDCGB gástricos que en los nodales y, por el contrario, menos común el rearreglo del gen BCL2.
Generalmente son independientes del HP, por lo que tienen pobre respuesta o no responden al tratamiento erradicador, mencionándose que están descriptas algunas respuestas a la terapia erradicadora en aquellos linfomas localizados y que tiene componente MALT.

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.

Evolución de fin de tratamiento
- Se repiten todos los estudios que hayan sido positivos al inicio.
- PET/TC de fin de tratamiento: a las 4 semanas de la QT o a partir de las 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

Bibliografía

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36: 1720–1748.
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022;140(11):1229-1253. Blood. 2023;141: 437.
- González-Barca E, Coronado M, Martín A, Montalbán C, Montes-Moreno S, Panizo C, et al. Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) guidelines for the diagnosis, staging, treatment, and follow-up of diffuse large B-cell lymphoma. Oncotarget. 2018. pp. 32383–32399.
- Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood. 2004;103: 275–282.
- Armitage JO. My treatment approach to patients with diffuse large B-cell lymphoma. Mayo Clin Proc. 2012;87: 161–171.
- Zelenetz AD, Gordon LI, Chang JE, Christian B, Abramson JS, Advani RH, et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 5.2021. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19: 1218–1230.
- Zeremski V, McPhail ED, Habermann TM, Schieppati F, Gebauer N, Vassilakopoulos TP, et al. Treatment intensification might not improve survival in high-grade B-cell lymphoma with a concurrent MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangement: A retrospective, multicenter, pooled analysis. Hematol Oncol. 2023. doi:10.1002/hon.3130
- Zurko J, Shouse G, Torka P, Moyo TK, Romancik JT, Nizamuddin IA, et al. Double Hit/Double Expressor Lymphomas: A Multicenter Analysis of Survival Outcomes with CD19-Directed CAR T-Cell Therapy. Blood. 2022;140: 375–377.
- Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, Blum KA, Howlett C, Feldman T, et al. Outcomes of Patients With Double-Hit Lymphoma Who Achieve First Complete Remission. J Clin Oncol. 2017;35: 2260–2267.
- Guía de GELTAMO para tratamiento del Linfoma de Células Grandes B Difuso (LCGBD), 2022. 2022.
- Allen P. Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Elderly: Current Approaches. Curr Oncol Rep. 2020;22: 1–10.
- Abla O, Attarbaschi A. Non-Hodgkin's Lymphoma in Childhood and Adolescence. Springer; 2019.
- Persky DO, Li H, Stephens DM, Park SI, Bartlett NL, Swinnen LJ, et al. Positron Emission Tomography-Directed Therapy for Patients With Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results of

Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001. J Clin Oncol. 2020;38: 3003–3011.
- Poeschel V, Held G, Ziepert M, Witzens-Harig M, Holte H, Thurner L, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2019;394: 2271–2281.

Linfoma Folicular

Abreviaturas:

LF:	linfoma folicular
CFM:	citometría de flujo multiparamétrica
GELF:	Grupo de estudio de Linfoma Folicular
POD24:	recaída antes de los 24 meses
RT:	radioterapia
CMV:	citomegalovirus
TMS:	trimetoprima sulfametoxazol

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 estadíos avanzados, sólo un 1/3 presenta estadíos 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

- 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.

Tabla 1. 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), rearreglo IGH-BCL2.
- En los casos de LF en transformación se recomienda la evaluación de rearreglos del gen *MYC* t (8;14) o variantes).
- En pacientes jóvenes con enfermedad agresiva, infiltración del anillo de Waldeyer, y en ausencia de rearreglos del BCL2 se sugiere la búsqueda de rearreglos 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 estadíos 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

La Organización Mundial de la Salud, en su Clasificación de Tumores Hemolinfoides (5ta Ed. 2022) incluye las siguientes variantes dentro del linfoma folicular:
Cuatro variantes de linfoma folicular se han descripto recientemente:
(1) Linfoma folicular in situ
(2) Linfoma folicular tipo duodenal
(3) Linfoma folicular testicular
(4) Variante difusa del linfoma folicular

Neoplasia folicular de células B "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 rearreglo 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, estadío IE o IIE. La evolución y sobrevida son excelentes aún sin tratamiento.

Linfoma folicular de tipo 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, deleción 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:

Tabla 2. FLIPI1 FLIPI1

Parámetros	Factores adversos
Edad	>60
Estadío 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 estadíos localizados

Definición de estadíos localizados: Estadíos I y II A (aplica sólo a ganglios contiguos cuando es estadío II)

1. Radioterapia (opción preferida -**nivel 2A-**)

Dosis y campos:

El sitio ganglionar comprometido (ISRT) es de elección y la dosis recomendada es de 24-30 Gy.

Las presentaciones localizadas de LF ocurren en el 20-30% de los casos (estadíos I y II con ganglios contiguos). 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 con radioterapia. **No sería una opción la radioterapia para enfermedad ganglionar voluminosa (> 7 cm) y/o > de 3 áreas ganglionares comprometidas. En estos casos, se recomiendan opciones de tratamiento similares a pacientes con estadíos avanzados.**

2. Rituximab monoterapia: puede utilizarse en combinación con radioterapia -nivel 3B-

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 inmunoquimioterapia (rituximab + quimioterapia) para estadíos 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 10^9/L y/o plaquetas <100 x 10^9/L).
- Leucemia (> 5.0 x 10^9/L de células malignas).

Recomendaciones para el tratamiento inicial de los estadíos 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)
   - R bendamustina x 6 ciclos. (Nivel 1)
   - R CVP/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)
   - R^2 (lenalidomida-rituximab), no aprobado en Argentina.
   - Mantenimiento con rituximab (opcional) para pacientes que hayan obtenido RC/RP, dosis de 375 mg/m^2 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.

Tratamiento de recaídos 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 (salvo para bendamustina, ya que no se recomienda su uso en recaída si fue utilizada en el tratamiento 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. En casos seleccionados, la RT (recaídas localizadas) y rituximab monoterapia (baja carga tumoral) pueden ser considerados.

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)

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. Apropiada profilaxis con TMS y monitoreo de CMV.

En enero del 2022, FDA retira la aprobación de idelalisib en LF R/R, aunque persiste su aprobación y disponibilidad en nuestro país.

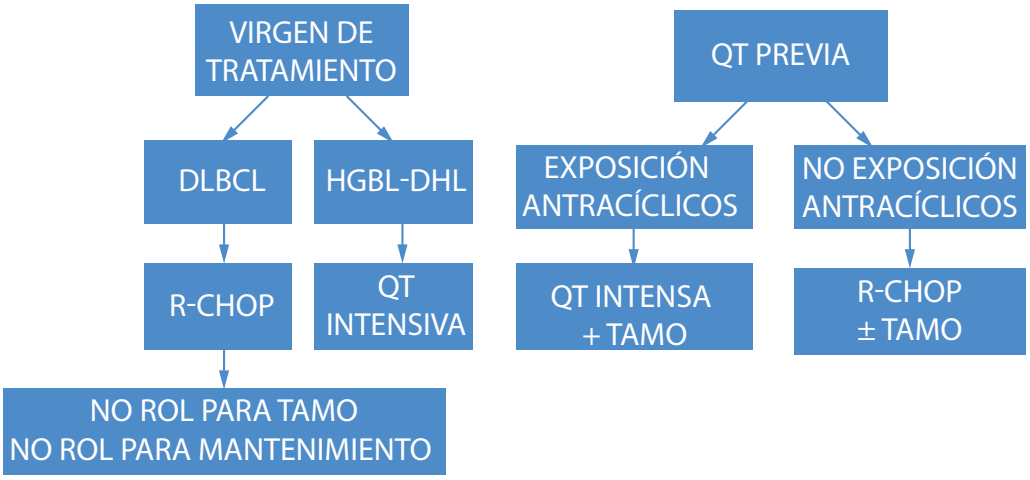
Copanlisib EV fue recientemente aprobado por FDA (no aprobado por ANMAT).
La terapia mediada por células T (anti CD19 CART y bi-específicos como el mosunetuzumab-axgb) presentan resultados alentadores en pacientes recaídos o transformados, pero aún no se encuentra aprobada en nuestro país.

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 inmunoquimioterapia, sin necesidad de consolidar con TAMO:

- Pacientes jóvenes (< 60 años)
- Sin tratamiento previo
- Transformación tardía (>18 meses)
- Transformados al diagnóstico

No hay hasta la fecha evidencia que el mantenimiento luego del tratamiento prolongue la SG ni la SLE.



Bibliografía

- Tsang RW, Gospodarowicz MK. Radiation therapy for localized low-grade non-Hodgkin's lymphomas. Hematol Oncol. 2005;23: 10–17.
- 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;22: 1454–1459.
- McLaughlin P, Fuller L, Redman J, Hagemeister F, Durr E, Allen P, et al. Stage I-II low-grade lymphomas: a prospective trial of combination chemotherapy and radiotherapy. Ann Oncol. 1991;2 Suppl 2: 137–140.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25: 579–586.
- Rummel M. Reassessing the standard of care in indolent lymphoma: a clinical update to improve clinical practice. J Natl Compr Canc Netw. 2010;8 Suppl 6: S1–14; quiz S15.
- van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin 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 M, de Almeida JR, Guyatt GH, Kuruvilla J, Crump M. Autologous stem cell transplantation in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2012;104: 18–28.
- Smith SM. What is the best strategy for incorporating new agents into the current treatment of follicular lymphoma? Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2012; 481–487.
- Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U, ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2011;22 Suppl 6: vi59–63.
- Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2011;377: 42–51.
- Martin P, Jung S-H, Pitcher B, Bartlett NL, Blum KA, Shea T, 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.
- Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, 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: e156–e159.
- Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, Ansell SM, Macon WR, Syrbu SI, et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. J Clin Oncol. 2013;31: 3272–3278.
- Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol. 2009;27: 5404–5409.
- Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. J Clin Oncol. 2019;37: 1188–1199.
- Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. N Engl J Med. 2018;379: 934–947.

Linfoma del manto

Abreviaturas

BTK:	Bruton tirosina kinasa
CART:	células T con receptor antigénico quimérico
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
FISH:	fluorescent in situ hybridisation
iBTK:	inhibidores de la Bruton tirosina kinasa
IGVH:	porción variable de la cadena pesada de inmunoglobulina
LCM:	linfoma células del manto
LDCGB:	linfoma difuso célula grande B
LH:	linfoma de Hodgkin
LNH:	linfoma no Hodgkin
MM:	mieloma múltiple
MO:	médula ósea
RG:	respuesta global
RP:	respuesta parcial
SG:	sobrevida global
SLP:	sobrevida libre de progresión
TACPH:	trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos
TALO:	trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos
VCC:	videocolonoscopía
VEDA:	videoendoscopía digestiva alta

Introducción

Neoplasia de células B maduras derivadas de la zona del manto folicular compuesta por células monomórficas de tamaño pequeño a mediano que expresan CD5, SOX11 y ciclina D1. Se asocia a reordenamientos de la familia de ciclinas (CCND).

Representa 6-9% de todos los LNH. La edad media al diagnóstico es de 60-68 años con predominio masculino (2.5:1). El 70% se presenta en estadíos 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 compromiso del anillo de Waldeyer (ver estadificación). El compromiso de sangre periférica es frecuente pudiendo ser detectado por citometría de flujo (ver características inmunofenotípicas). El pronóstico es variable, siendo generalmente una enfermedad incurable con los tratamientos habituales. El linfoma del manto puede presentarse con un cuadro de evolución agresiva y sobrevida corta, así como de forma indolente y curso crónico (variante leucémica no nodal). Esta variante suele presentarse con esplenomegalia y compromiso de médula ósea con linfocitos clonales en sangre periférica. No presentan mutación en el SOX11 y perfil mutado de IGVH (ver variantes indolentes).

Histopatología

Proliferación de células B maduras con patrón de crecimiento nodular, difuso o raramente de la zona del manto (asociado a mejor pronóstico). En la mayor parte de los casos las células son pequeñas a medianas, monomorfas, de núcleos con irregularidad leve a marcada, cromatina dispersa y nucléolo poco conspicuo (variante clásica). Otras variantes citológicas son: blastoide, pleomórfica (ambas variantes asociadas a mayor agresividad) y de células pequeñas (símil linfoma linfocítico o linfoma de la zona marginal). La proliferación carece de centros de proliferación y blastos transformados (prolinfocitos, parainmunoblastos, centroblastos). La médula ósea muestra una infiltración que puede ser para o centrotrabecular, 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 linfoma esplénico de la zona marginal (Tabla 1).

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales desde el punto de vista histológico.

Variantes citológicas	Patrón de crecimiento	Diagnóstico diferencial
Clásica: células pequeñas a medianas, monomorfas, de núcleos con irregularidad leve a marcada, cromatina dispersa y nucléolo poco conspicuo	Zona del manto Nodular difuso	Hiperplasia del área del manto LH predominio linfocítico nodular y otros linfomas LNH de células pequeñas.
Blastoide: células símil linfoblastos con núcleos redondos, cromatina fina, núcleos discretos y escaso citoplasma.	Difuso	Burkitt, LDCGB, linfoma B de alto grado y Linfoma linfoblástico.
Pleomórfica: células de tamaño variable pero en su mayoría grandes con contornos nucleares irregulares, nucléolos prominentes y citoplasma prominente, a menudo pálido.	Difuso	Linfoma folicular y LDCBG (un 2-5% de los LDCBG expresan ciclina D1, pero carecen de la t 11;14).
Células pequeñas: - Simil leucemia linfocítica crónica con cromatina densa, núcleos redondos y escaso citoplasma; sin parainmunoblastos.	Nodular o difuso	Linfoma de linfocitos pequeños
- Simil linfoma de la zona marginal: células de tamaño mediano con abundante citoplasma pálido que se asemeja a las células B monocitoides.	Nodular o difuso	Linfoma de la zona marginal

Recomendaciones:

- Evaluar al diagnóstico y de rutina P53 mediante técnica de inmunohistoquímica, haciendo constar en el informe el porcentaje de células con positividad intensa: La positividad intensa en más del 50% de las células se asocia a peor pronóstico.
- Hacer constar en el informe:
  - Si la citología corresponde a la variante clásica o agresiva, blastoide o pleomórfica.
  - Si el patrón de crecimiento es de la zona del manto.
  - El índice de proliferación (Ki 67).

Características inmunofenotípicas

Con técnicas inmunohistoquímicas expresan CD20, CD5, BCL 2, CD43, Ciclina D1 y SOX11, siendo negativos para CD23, CD10, BCL-6 y MUM-1. El índice de proliferación (ki67) es uno de los mayores predictores de sobrevida (ver factores pronósticos)-

La marcación nuclear con ciclina D1 se observa en más de 95% de los casos, aun en aquellos con fenotipo aberrante (CD5 neg o CD23 pos).

*La expresión de ciclina D1 puede verse además en: los centros de proliferación del linfoma de linfocitos pequeños, leucemia de células velludas; LDCBG (2-5%) y MM (25-40%).

Subtipos moleculares (WHO2022):

LCM ciclina D1 positiva (reordenamiento CCND1)

LCM ciclina D1 negativa (reordenamiento CCND2; CCND3 o CCNE)

SOX-11: Es un factor de transcripción y por tanto su expresión es nuclear. Es positivo en > 90% de los casos incluyendo los ciclina D1 negativos, y negativo en el manto leucémico, no ganglionar. En el LM clásico puede perderse su expresión con la adquisición de mutaciones de la P53. Permite diferenciar variantes, no tiene valor pronóstico. Evaluar en forma conjunta con P53. Control interno: células dendríticas foliculares y células endoteliales. Puede ser además positivo en leucemias agudas (linfoblástica, mieloide y prolinfocítica), leucemia de células velludas y linfoma Burkitt.

Panel de 2da línea:

- P53 en todas las variantes citológicas
- C-Myc en variantes blastoide/pleomórfica o CD10 positivo. Con un punto de corte del 40% es un buen

predictor de la existencia de rearreglo de MYC asociado a mal pronóstico. Los casos seleccionados podrán a posteriori ser evaluados por FISH.

Fenotipos aberrantes.

1. Casos ocasionales pueden ser CD5 negativos
2. BCL6, CD10 o LEF1 positivo en ocasionales variantes agresivas (blastoide/pleomórfica).
3. CD23 + débil en un 10% de los casos y por citometría de flujo.
4. Ciclina D1 negativo (SOX11 +). Pueden ser:
   t (11;14) neg (con rearreglo de CCND2; CCND3 o CCNE)
   t (11;14) positiva: recomendable investigar por FISH

Variantes indolentes

1) Linfoma de células del manto leucémico, no ganglionar

Originado en una célula B portadora de la t (11;14) pero sin mutación de SOX11. Presentación generalmente asintomática con compromiso de MO y sangre periférica (linfocitosis incidental, estable o de aumento lento), con o sin esplenomegalia y sin adenopatías significativas. Existen también reportes de compromiso gastrointestinal en la presentación. La médula ósea, aunque en bajo porcentaje (generalmente menor al 20%), está siempre infiltrada por una población de células linfoides pequeñas a medianas, simil LLC, dispuestas de manera aislada o formando pequeños agregados: CD20+; CD5 + débil/negativas; ciclina D1+, SOX-11 negativas, DBA44 frecuentemente positivo, MUM1+ parcial en el 50% de los casos. A diferencia del LM clásico pueden mostrar diferenciación plasmática. El índice de proliferación es bajo y el patrón de crecimiento intersticial y/o sinusoidal. La infiltración muchas veces sólo se hace evidente con IHQ. La citometría de flujo revela menor expresión de CD38 en comparación con LCM y expresión de CD200 y CD23 en un subconjunto de células, características comunes con CLL En casos con afectación esplénica o extraganglionar, se observan células neoplásicas CD20+/ciclina D1+ en pequeños agregados linfoides o confinadas a zonas del manto de folículos secundarios en un patrón que se superpone con la neoplasia de células del manto *in situ*. Si bien son clínicamente indolentes y de curso crónico, con la adquisición de anomalías secundarias (en particular aberraciones de TP53) pueden evolucionar a formas agresivas. A diferencia del manto clásico muestran hipermutación somática de IGVH

Diagnósticos diferenciales: otros linfomas de células B pequeñas, en particular leucemia linfocítica crónica y linfoma de la zona marginal esplénica.

2) Neoplasia de células del manto in situ

Hallazgo incidental en tejidos examinados por otras razones o en asociación con otros linfomas. Se encuentra con mayor frecuencia en ganglios linfáticos, pero se puede observar en tejidos linfoides extraganglionares. Se identifica por la presencia de células CD20, ciclina D1, BCL 2 e IgD+, restringidas a la zona interna del manto folicular poco o nada expandida que generalmente involucra múltiples folículos. La participación de más de un sitio no excluye el diagnóstico. La población puede ser CD5 y CD43 negativa y la expresión de SOX11 es variable. Menos de un 10% progresa a linfoma del manto. Debe ser diferenciado de un LCM clásico con patrón de crecimiento de la zona del manto y, en el caso de tejido extraganglionar, del manto leucémico.

Estadificación

No difiere a aquella realizada en otros linfomas (se sugiere acudir al capítulo de LDCGB). Se destaca:

- VEDA y VCC con biopsia: se sugiere realizar para confirmar estadíos I y II, cuando existe compromiso del anillo de Waldeyer y/o síntomas gastrointestinales (2a). No hay consenso acerca de la realización en todos los casos (recomendación 2b).
- Profilaxis intratecal por punción lumbar: considerar en la variante blastoide (recomendación 2a).

Factores pronóstico

1. Índice Pronóstico Internacional para LCM (MIPI) (Tablas 2 y 3)
   (Qx Calculate: https://www.qxmd.com/calculate/calculator_149/mipi-mantle-cell-lymphoma-prognosis).

Las variables incluidas son edad, estado funcional, LDH, y recuento de leucocitos
2. El MIPI biológico incorpora el Ki67: Un Ki67 mayor al 30% se asocia a un peor pronóstico.
3. Variante blastoide.
4. Mutación o deleción de TP53 por FISH: existe evidencia que la expresión de P53 por inmunohistoquímica sería un subrogante de dicha mutación. Se sugiere realizar P53 por inmunohistoquímica en todos los casos de diagnóstico de linfoma del manto en caso de no contar con el FISH.
5. Cariotipo complejo.

Ninguno de estos factores pronósticos modifica la conducta terapéutica a la fecha.

Tabla 2. MIPI. Puntaje simplificado

Puntos	Edad (años)	ECOG	LDH/LSN	Leucocitos/mm³
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	-	>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

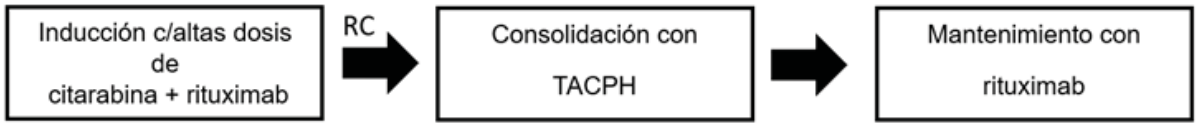
Recomendaciones terapéuticas en primera línea

Variante indolente/leucémica: subgrupo de pacientes en quienes se podría tomar una conducta de observación y control. En casos de TP53 mutado (FISH) o P53 positivo por inmunohistoquímica se sugiere un control más estrecho.

Variante clásica: la inclusión de dosis altas de citarabina (Ara-C) como parte de la inducción mejora los resultados en términos de RG, SLP y SG. El mantenimiento con rituximab luego del trasplante de precursores hematopoyéticos (TACPH) mejora la SLP y SG en comparación con observación (dosis 375 mg/m2 cada 2 meses por 3 años), nivel de evidencia IA.

- Estadíos localizados (I-II): presentación infrecuente, se sugiere optimizar la estadificación (PET/TC, endoscopías digestivas) para confirmarlo. No existe recomendación terapéutica estándar.
- Estadíos avanzados: el objetivo del tratamiento de primera línea debe ser alcanzar la remisión completa seguido de TACPH.

Pacientes candidatos a trasplante:



Esquema terapéutico. *RC* remisión completa, *TACPH* trasplante autólogo de células precursoras hematopoyéticas

Esquemas de inducción:
1. R-CHOP x 3 + R-DHAP x 3 (alternados) (recomendación 2A)
2. R-DHAP x 4 (recomendación 2A)
3. R-maxiCHOP x 3 + altas dosis de Ara-C x 3 (alternados) "esquema nórdico MCL2"

4. Otros: R-Hyper-CVAD (en desuso)
Comentario: datos preliminares del estudio *"Triangle"* (en curso) desafían el rol del TACPH en primera remisión completa luego del esquema de inducción RCHOP/RDHAP asociado a ibrutinib. (cita bibliográfica 10)

Pacientes no candidatos a trasplante:



Esquema propuesto. RC respuesta completa, RP respuesta parcial.

Esquemas de inducción:
1. Rituximab + bendamustina x 4-6 ciclos +/- mantenimiento con rituximab.
2. R-CHOP x 6 + mantenimiento con rituximab (nivel de evidencia IA).
3. R-BAC500 (bendamustina + Ara-C 500 mg/m² días 2 a 4) x 4-6 ciclos.
4. VR-CAP (se reemplaza la vincristina del R-CHOP por bortezomib 1.3 mg/m² días 1, 4, 8 y 11). VR-CAP demostró superioridad a R-CHOP en SLP a expensas de mayor toxicidad hematológica. *ESQUEMA NO APROBADO POR ANMAT.

*Asociaciones no aprobadas en Argentina que podrían considerarse en algunas situaciones:
Rituximab + lenalidomida / rituximab + ibrutinib / rituximab + ibrutinib + bendamustina (Estudio SHINE, cita bibliográfica 12) (estudio SHINE)

Recomendaciones terapéuticas en LCM recaído/refractario
Opciones terapéuticas:
1. Inhibidores de la Bruton tirosina kinasa (iBTK) covalentes: hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. No existe evidencia para elegir uno de ellos por sobre otro de acuerdo a la eficacia. Los iBTK de segunda generación, acalabrutinib y zanubrutinib, presentan un perfil de toxicidad más favorable. En recaídas tempranas o refractariedad primaria los iBTK representan la terapéutica de elección.

Ellos son (por orden alfabético)
   1a. Acalabrutinib. Dosis 100 mg c/12 hs vía oral.
   1b. Ibrutinib. Dosis 560 mg/día vía oral.
   1c. Zanubrutinib. Dosis 320 mg/día o 160 mg c/12hs vía oral.

2. Inmunoquimioterapia (no utilizada en 1ª línea)
   2a. Rituximab + bendamustina
   2b. R-BAC500: rituximab + bendamustina + citarabina (500 mg/m² días 2 a 4)
   2c. Otros esquemas menos utilizados: R-DHAP / R-GEMOX

3. 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 día 1-21 en ciclos de 28 días, administrado hasta la progresión o intolerancia. La adición de rituximab mejoraría las respuestas (rituximab + lenalidomida "R2" *"off-label"* en nuestro país).
4. Bortezomib: ha mostrado tasas de respuesta globales del 33%, con RC del 8% en monodroga.
   - Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (TALO): la consolidación con TALO podría considerarse en pacientes seleccionados fit y que alcanzan RC con los esquemas antes mencionados.
   - Opciones terapéuticas no disponibles en Argentina:

*Brexucabtagene autoleucel: célula T con receptor antigénico quimérico (CAR-T) aprobado por FDA y EMA en pacientes recaídos/refractarios a 2 líneas de tratamiento incluyendo iBTK.
*Pirtobrutinib: iBTK no covalente que inhibe la BTK no mutada como mutada (C481S) y ha demostrado ser efectivo en pacientes con intolerancia o enfermedad refractaria a iBTK covalentes. Aprobado por FDA.

Bibliografía

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36: 1720–1748.
- Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood. 2008;111: 558–565.
- Aukema SM, Hoster E, Rosenwald A, Canoni D, Delfau-Larue M-H, Rymkiewicz G, et al. Expression of TP53 is associated with the outcome of MCL independent of MIPI and Ki-67 in trials of the European MCL Network. Blood. 2018;131: 417–420.
- Rodrigues JM, Hassan M, Freiburghaus C, Eskelund CW, Geisler C, Räty R, et al. p53 is associated with high-risk and pinpoints TP53 missense mutations in mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2020;191: 796–805.
- Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd H-W, Hartmann S, Loddenkemper C, et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. J Clin Oncol. 2016;34: 1386–1394.
- Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017;377: 1250–1260.
- Martin P, Cohen JB, Wang M, Kumar A, Hill B, Villa D, et al. Treatment Outcomes and Roles of Transplantation and Maintenance Rituximab in Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma: Results From Large Real-World Cohorts. J Clin Oncol. 2023;41: 541–554.
- Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28: iv62–iv71.
- Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, Trotman J, Zinzani PL, Belada D, et al. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022;386: 2482–2494.
- Dreyling M, Doorduijn JK, Gine E, et al. Efficacy and safety of ibrutinib combined with standard first-line treatment or as substitute for autologous stem cell transplantation in younger patients with mantle cell lymphoma: results from the randomized Triangle trial by the European MCL network. Abstract #1. Presented at the 64th ASH Annual Meeting and Exposition; December 10-13, 2022; New Orleans, Louisiana.
- Song Y, Zhou K, Zou D, Zhou J, Hu J, Yang H, et al. Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma with Zanubrutinib, a Selective Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. Clin Cancer Res. 2020;26: 4216–4224.
- Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. J Clin Oncol. 2023;41: 555–567.
- Mato AR, Shah NN, Jurczak W, Cheah CY, Pagel JM, Woyach JA, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. Lancet. 2021;397: 892–901.
- Wang M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Casasnovas O, Smith SD, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2018;391: 659–667.
- Visco C, Chiappella A, Nassi L, Patti C, Ferrero S, Barbero D, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. Lancet Haematol. 2017;4: e15–e23.
- Robak T, Huang H, Jin J, Zhu J, Liu T, Samoilova O, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2015;372: 944–953.

Linfoma primario mediastinal

Abreviaturas:

LPM:	linfoma primario mediastinal
PET TC:	tomografía por emisión de positrones
LDCBG:	linfoma difuso células B grandes
LH:	linfoma de Hodgkin
RT:	radioterapia
TGL:	lesión glicolítica total
MTV:	volumen metabólico tumoral

Introducción

El linfoma primario mediastinal (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 supraesternal. Sólo 30% tienen síntomas B. Se considera estadío IV cuando presenta compromiso extra-torácico o compromiso pulmonar múltiple.

Histopatología:

El **linfoma primario mediastinal** retiene su nombre como entidad tanto en la 5ta Ed. de la WHO como en la clasificación ICC. Histológicamente presenta un patrón de crecimiento difuso, con grado variable de fibrosis. Usualmente forma compartimentos rodeando pequeños grupos celulares y ocasionalmente puede ser tan abundante que dificulta la identificación de las células neoplásicas, las cuales resaltan con la aplicación de las técnicas inmunohistoquímicas. La población celular es de tamaño mediano a grande y frecuentemente muestran citoplasma claro.

En cuanto a los diagnósticos diferenciales, los que presentan mayores dificultades son las entidades de células B.

El **linfoma Hodgkin clásico** de localización mediastinal, generalmente es de tipo esclerosis nodular y la morfología es muy típica, con esclerosis en bandas anchas, conformando grandes nódulos que rodean tejido linfoide con fondo inflamatorio, con linfocitos, histiocitos, plasmocitos, eosinófilos y la presencia de las típicas células de Reed Sternberg, lacunares y momificadas. Éstas son CD45 -, CD30+, CD15+, con expresión variable y heterogénea de CD20 y expresión débil de PAX-5 en comparación con la marcación intensa de los linfocitos pequeños B.

El actualmente llamado **linfoma mediastinal de la zona gris** en las nuevas clasificaciones (WHO, ICC) corresponde al linfoma inclasificable con características intermedias entre linfoma difuso de células grandes y linfoma Hodgkin clásico (WHO 2017). Éstos se cree que derivan de células B tímicas y forman parte de un espectro de características de ambas entidades, que se superponen. Este diagnóstico requiere criterios morfológicos (alta densidad celular) e inmunohistoquímicos (al menos 2 marcadores de células B con expresión intensa). Hay evidencias actuales acerca de los casos que muestran características de zona gris, pero se localizan fuera del mediastino, tienen diferente expresión del perfil génico y, por lo tanto, se deben considerar dentro de los linfomas difusos de células grandes B, NOS. El linfoma difuso de células grandes B, EBV + puede contener células similares a las de Hodgkin y Reed Sternberg, pero difiere a nivel genómico del LMZG por lo que debe considerarse como una entidad separada.

Linfoma difuso de células grandes NOS EBV+ muestra características que se superponen con otros linfomas, incluidos el Hodgkin. Tiene células grandes de tipo inmunoblástico y sternbergoides con un componente reactivo variable y patrón polimorfo. Casos con numerosos linfocitos e histiocitos remedan el linfoma B rico en células T y otros con patrón monomorfo remedan un linfoma difuso de células grandes NOS. Generalmente presentan grandes áreas de necrosis y ocasionalmente angioinvasión. En inmunohistoquímica

expresan marcadores B y de células activadas: CD20, CD19, CD22, CD79a, PAX-5, MUM-1 y son negativos para CD10 y bcl-6. Es imperativo realizar EBERs que muestra positividad en las células grandes atípicas
Las diferencias con un DCGB NOS pueden no ser tan obvias y en algunos casos requerir estudiar el perfil génico para diferenciarlos.

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 porque no expresan HLA I). Test de embarazo. Serología para hepatitis B y C, HIV.
- Imágenes: PET/TC, TAC de cuello tórax abdomen y pelvis con contraste si no hay disponibilidad de PET.
- ECG, fracción de eyección ventricular izquierda en reposo (eco doppler color).
- Biopsia Médula ósea, realizar solo ante citopenias, presentación con compromiso extra torácico y positividad ósea en PET-TC.

Diagnósticos Diferenciales
- Linfoma de Hodgkin
- Linfoma linfoblástico T
- Linfoma mediastinal de la zona gris con características intermedias entre LDCGB y LH.
- Otros linfomas B de células grandes
- Carcinomas: son citoqueratinas positivos.

Tratamiento de Primera línea:
- **R-CHOP-14 x 6 (SLP a 5 años 86-90%, SG 96-100%)**
- **R-DA-EPOCH x 6 (SLP a 5 años 86-90%, SG 96-100%)**

Luego del tratamiento intensivo con R-CHOP-14 o R-DA-EPOCH si la evaluación de fin de tratamiento con PET-TC es negativa (SD 1 a 3) no se realiza radioterapia de consolidación.
El R-CHOP-14 muestra resultados similares en términos de SLP y SG que el R-DA-EPOCH con mejor perfil de efectos adversos.
Distintos estudios han demostrado la superioridad en SG y SLP de regímenes intensivos (R-DA-EPOCH o R-CHOP-14) versus R-CHOP-21, disminuyendo la necesidad de terapias posteriores y la utilización de radioterapia de consolidación (Dunleavy (2013), IELSG 37 (2016-ICML 2021), LYSA (abstract ICML 2021).

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 de fin de tratamiento - PET-TC:
Más del 50% de los pacientes con LPM presentan masa residual mediastinal, por lo que se recomienda evaluación al finalizar el tratamiento de inmunoquimioterapia con PET TC.
Se recomienda realizar PET-TC antes de las 4-6 semanas de finalizado el tratamiento a fin de minimizar los resultados falsos positivos.

Conducta ante PET-TC fin de tratamiento según score deauville (DS):
- *SD 1 - 3:* Respuesta completa. Omitir la RT, fin de tratamiento.
- *SD 4:* Seguimiento con PET a las 6 - 8 semanas, si persiste SD 4, realizar nueva biopsia para confirmar persistencia de enfermedad.

- *SD 5:* Falla al tratamiento.

Tratamiento de rescate

La mayoría de los pacientes que recaen, lo hacen entre 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 refractario primario y tiene muy mal pronóstico.

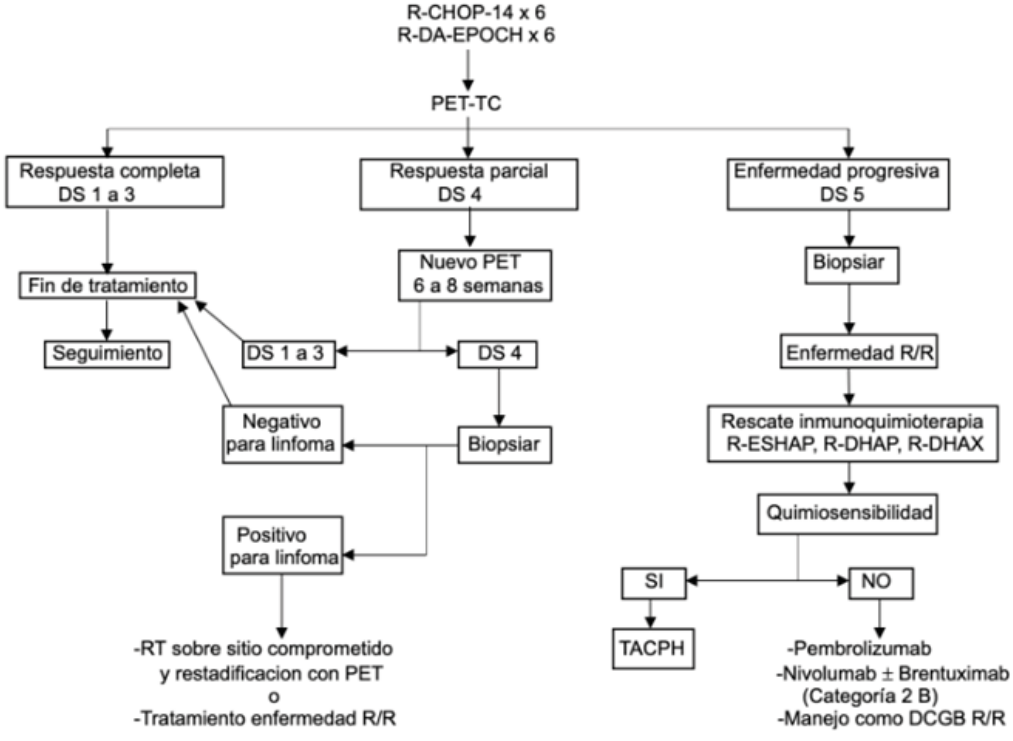
Se recomienda confirmar la recaída con una nueva biopsia.

El tratamiento de rescate incluye diferentes combinaciones de quimioinmunoterapia: R-ESHAP, R-DHAP, R-DHAX y el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes quimiosensibles.

Otros tratamientos de rescate:

- Pembrolizumab: N=53. A 48,7 meses de seguimiento. RG 41.5%, RC 20.8%. mediana de duración de respuesta no alcanzada. SLP 4.3 meses. SLP a 48 meses de 33%. Mediana de SG 22.3 meses. *(Zinzani et al Keynote-170, Blood 2021)*
- Nivolumab y brentuximab: Checkmate-436, estudio Fase II RG 73%, RC37% las medianas de duración de la respuesta, SLP y SG no fueron alcanzadas a 11.2 meses de seguimiento *(Zinzani P. JCO 2019).* Estas estrategias están descriptas ampliamente en la literatura, aunque no se encuentran aprobadas en nuestro medio.
- Terapias celulares: se encuentran en fase de investigación el rol de los anticuerpos biespecíficos tanto en monoterapia como en combinación. En terapia celular CART, los trabajos ZUMA-1 y TRANSCEND incluyeron pacientes con LDCGB R/R en su mayoría y un porcentaje menor de pacientes con LPM (8 % en ZUMA-1 y 6 % en TRANSCEND). No hubo diferencias significativas en las tasas de respuesta o SLP en subgrupos específicos. Estos trabajos dieron aprobacion de axicabtagene ciloleucel (axi-cel) y lisocabtagene maraleucel (liso-cel) respectivamente, son dos CART autólogos anti-CD19 que fueron aprobados en Europa y EEUU en linfoma de células grandes B refractario.

Figura 1. Algoritmo terapéutico



Seguimiento

No debe realizarse seguimiento con imágenes de forma rutinaria. Se recomienda nuevo PET –TC sólo en

caso de sospecha de recaída. En todo paciente que recibió RT mediastinal, se recomienda seguimiento cardiológico, tiroideo y de segundas neoplasias.

Bibliografía

- Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, Boveri E, Morra E, Brusamolino E, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. J Clin Oncol. 1993;11: 2306–2313.
- Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. J Clin Oncol. 2005;23: 5027–5033.
- Rieger M, Österborg A, Pettengell R, White D, Gill D, Walewski J, 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, Wayne A, Little R, Grant N, Steinberg S, Jaffe ES, et al. The Addition of Rituximab to Dose-Adjusted EPOCH with HAART Suspension Is Highly Effective and Tolerable in AIDS-Related Lymphoma (ARL) and Allows the Delivery of Abbreviated Chemotherapy. Blood. 2005;106: 930–930.
- Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013;368: 1408–1416.
- Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, Michot J-M, Kuruvilla J, Balakumaran A, 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, Keane C, Gandhi MK, Gunawardana J. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. Br J Haematol. 2019;185: 25–41.
- Aoki T, Shimada K, Suzuki R, Izutsu K, Tomita A, Maeda Y, 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: e372.
- Ceriani L, Milan L, Martelli M, Ferreri AJM, Cascione L, Zinzani PL, et al. Metabolic heterogeneity on baseline 18FDG-PET/CT scan is a predictor of outcome in primary mediastinal B-cell lymphoma. Blood. 2018;132: 179–186.
- Melani C, Advani R, Roschewski M, Walters KM, Chen CC, Baratto L, et al. End-of-treatment and serial PET imaging in primary mediastinal B-cell lymphoma following dose-adjusted EPOCH-R: a paradigm shift in clinical decision making. Haematologica. 2018;103: 1337–1344.
- 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: e368–75.
- Armand P, Rodig S, Melnichenko V, Thieblemont C, Bouabdallah K, Tumyan G, et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2019;37: 3291–3299.
- Zinzani PL, Santoro A, Gritti G, Brice P, Barr PM, Kuruvilla J, 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.
- Zinzani PLL, Thieblemont C, Melnichenko V, Bouabdallah K, Walewski J, Majlis A, et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Final Analysis of KEYNOTE-170. Blood. 2023. doi:10.1182/blood.2022019340
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017 doi: 10.1056/NEJMoa1707447
- Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al.Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0.

Linfoma de Burkitt

Abreviaturas:

LB:	Linfoma Burkitt
TARV:	Tratamiento Antirretroviral
TIT:	Terapia Intratecal
LDCGB:	Linfoma difuso de células grandes B

Introducción

El linfoma de Burkitt (LB) es una neoplasia agresiva de células B maduras con fenotipo centrogerminal, alto índice de proliferación y translocaciones Ig-MYC. Estos re-arreglos involucran al proto-oncogén MYC en el brazo largo del q 8 (8q24) y algunos de los genes que codifican para las cadenas de inmunoglobulinas: IgH (cadena pesada) en aproximadamente el 80% de los casos con la t (8;14); Ig kappa en un 15% con la t (2;8) e Ig lambda el 5% restante con la t (8;22).

Las translocaciones del MYC pueden encontrarse también en otras neoplasias B como el LDCGB o asociado a re arreglos del *BCL2* y/o *BCL6* **(linfomas B de alto grado con re arreglos del *MYC* y *BCL2* y/o *BCL6*).**

Clínica

Los pacientes con LB suelen presentarse con masas voluminosas y alta carga de enfermedad debido al corto tiempo de duplicación tumoral. Por este motivo tienen alto riesgo de lisis tumoral espontánea.

El compromiso extranodal es frecuente, con algunas diferencias según la variante epidemiológica. Pueden hallarse comprometidos: íleon distal, apéndice cecal, gónadas, riñones, huesos largos, tiroides y mamas. El 15 % de los pacientes presentan compromiso del sistema nervioso central.

En el caso del LB asociado a inmunodeficiencia, predomina la enfermedad nodal abdominal y compromiso de médula ósea; en los pacientes con infección por VIH la incidencia aumenta con CD4 mayores a 50/mm3 y el compromiso del sistema nervioso central llega hasta el 30%.

En casos raros y con alta carga de enfermedad puede presentarse en fase leucémica, típicamente en hombres con compromiso de sangre periférica y médula ósea. Esta variante tiende a comprometer el SNC al diagnóstico o en etapas tempranas de la enfermedad. Esta presentación no debe interpretarse como una leucemia linfoblástica aguda (LLA). La LLA es típicamente CD34 y Tdt positivo versus el LB que es CD34 y Tdt negativo.

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos del linfoma Burkitt permanecen sin mayores cambios en las nuevas clasificaciones de 2022. En la 4ta Ed WHO 2017, se separan en 3 grupos: endémicos, esporádicos y asociados a inmunodeficiencias. En la 5ta Ed WHO, se postula que es mejor definirlos por sus características moleculares, que por las geográficas o epidemiológicas. Se propone la distinción en dos subtipos: EBV positivos y EBV negativos para reflejar diferentes mecanismos de patogénesis (accionados por el virus o por mutaciones).

Morfológicamente muestran crecimiento difuso con típico patrón en "cielo estrellado". La población celular es monomorfa 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 centrogerminales (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.

El grupo ICC *(International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms)* separa del grupo Burkitt, el linfoma de células precursoras TDT + con R MYC, y lo coloca dentro de las neoplasias de células precursoras: linfoma/ leucemia de células B precursoras con R-MYC.

En la 4ta Ed. WHO figuraba como entidad provisional el "linfoma Burkitt-"*like*" con aberración del 11q", llamado así por su semejanza clínica, morfológica e inmunofenotípica al LB. Posteriormente ha sido demostrado que estos linfomas tienen mutaciones asociadas a los LDCGB sin las típicas mutaciones del

Burkitt. Debido a estos estudios moleculares, ha sido separada del LB, siendo reconocida para el grupo ICC como entidad provisional bajo el nombre de "linfoma de células grandes B con aberración del 11q" y en la 5ta Ed WHO como "linfoma de células B de alto grado con aberración del 11q". Estas alteraciones del 11q se detectan mediante técnica de FISH. Usualmente se presentan en pacientes mayores que la población pediátrica, con niveles menores de LDH, menos compromiso abdominal y mejor pronóstico que el LB.

Estudios al diagnóstico:

El laboratorio debe incluir: LDH, panel metabólico con parámetros de lisis tumoral (función renal, ácido úrico, calcio, fósforo, ionograma). Es imprescindible la serología para VIH. También se debe solicitar serología para HBV (por riesgo de reactivación en pacientes que van a recibir inmunosupresión por quimioterapia + rituximab). En contexto epidemiológico en Argentina se recomienda realizar reacción PPD.

La estadificación idealmente debe hacerse con PET/TC, aunque no debe demorarse el inicio del tratamiento si el estudio no está disponible a la brevedad. En estos casos puede sustituirse por tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis con contraste.

Debe estudiarse el líquido cefalorraquídeo (LCR) con citometría de flujo. Si bien no es imperativo en ausencia de síntomas neurológicos, es recomendable el estudio por RMN del encéfalo. La punción lumbar (PL) debería ser realizada por expertos, considerando que la sensibilidad depende directamente de la calidad y del volumen de LCR disponible para el análisis. Las muestras de LCR deben ser colocadas directamente en un tubo con EDTA e inhibidor de proteasas (Transfix – Citomark). De este modo puede conservarse hasta 5 días luego de extraído para su procesamiento. Si no se utiliza Transfix, el 70% de las células patológicas presentes en el LCR se degradan en la primera hora. Es recomendable que, ante la sospecha de PL traumática, no se administre medicación y se repita el procedimiento.

Debe estudiarse la médula ósea con punción biopsia.

Ecocardiograma con medición de la fracción de eyección si planifica utilizarse un esquema que contenga antraciclinas.

En el caso de las mujeres con posibilidades de quedar embarazadas debe solicitarse un test de embarazo antes de comenzar el tratamiento.

En ambos sexos se debe evaluar la preservación de la fertilidad (en mujeres no debería incluir preservación de tejido ovárico por posible compromiso por enfermedad).

Estadificación y estratificación del riesgo

En niños y adolescentes el sistema de estadificación más usado es el *International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma System.*

Sistema internacional de estadificación pediátrica de linfoma no Hodgkin	
Estadío	**Extensión de enfermedad**
I	Tumor único extranodal (hueso o piel) o nodal, que no involucre mediastino ni abdomen
II	● Tumor único con compromiso nodal regional. ● Dos o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma. ● Tumor gastrointestinal primario completamente resecable con o sin ganglios regionales.
III	● 2 o más tumores nodales por debajo o encima del diafragma ● 2 o más tumores extranodales por debajo o encima del diafragma ● Tumor intratorácico ● Enfermedad intraabdominal o retroperitoneal (Ej: bazo, hígado, riñón, ovario), excluyendo lesiones gastrointestinales completamente resecables con o sin ganglios regionales.
IV	Compromiso del sistema nervioso central, la médula ósea o ambos.

En adultos el índice de Ann Arbor es el más frecuentemente utilizado, si bien no se considera el más apropiado, ya que la valoración de la enfermedad extranodal es menos precisa.

Para la estratificación del riesgo se utiliza el *Burkitt International Prognostic Index* (BL-IPI) que evalúa tanto factores de la enfermedad como del paciente

Estratificación de riesgo en adultos según el Índice pronóstico internacional para linfoma Burkitt (BL-IPI)-2021
Factor de riesgo: ● Compromiso de sistema nervioso central ● LDH > 3 LSN ● Estado funcional ECOG mayor o igual a 2 ● Edad mayor o igual a 40 años
Categoría de riesgo: ● Bajo riesgo: sin factores de riesgo ● Riesgo intermedio: 1 factor de riesgo ● Riesgo alto: dos o más factores de riesgo

Riesgo	SLP a 3 años	SG a 3 años
Bajo	92%	96-97%
Intermedio	72%	76%
Alto	53%	58-64%

Tratamiento

1) R-CHOP es inadecuado.
2) Siempre debe evaluarse la necesidad de realizar profilaxis en SNC.
3) 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.
4) La radioterapia no presenta un rol importante en estos pacientes salvo en casos seleccionados con afectación del sistema nervioso central.
5) Es imperativo realizar profilaxis de lisis tumoral (alopurinol o rasburicasa, según corresponda).
6) El tratamiento debe ser ajustado según edad y riesgo.

6.a. Menores de 60 años:

Bajo riesgo:

● R-CODOX-M por 3 ciclos
● R-DA-EPOCH. Mínimo 3 ciclos. Con un ciclo adicional luego de alcanzar remisión completa.

Este esquema incluye MTX intratecal.

Alto riesgo:

En los pacientes de alto riesgo que se presentan con compromiso de SNC el tratamiento debería comenzar por el bloque que contenga drogas activas en SNC (metotrexate, citarabina).

● R-CODOX-M/IVAC alternados 2 ciclos cada uno. Total 4 ciclos.
● R-HyperCVAD/ RMA. alternados 4 ciclos de cada uno. Total 8 ciclos.
● R-DA-EPOCH por 6 ciclos (puede considerarse en pacientes no aptos para tratamientos intensivos inclusive con compromiso leptomeníngeo, quedan excluidos los pacientes con compromiso parenquimatoso).

6.b. Mayores de 60 años

Bajo riesgo:

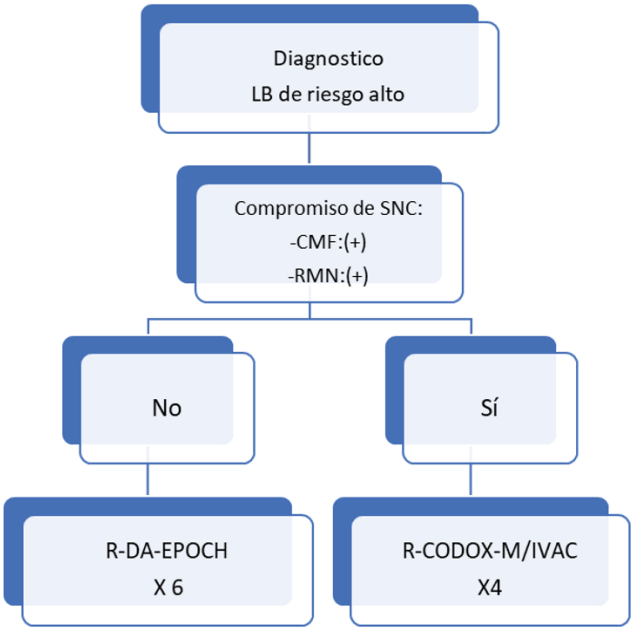
● R-DA-EPOCH: mínimo 3 ciclos. Con un ciclo adicional luego de alcanzar RC. Este esquema incluye MTX intratecal.

Alto riesgo:

● R-DA-EPOCH por 6 ciclos

En el congreso de Lugano - ICML2023 se presentaron los resultados finales del estudio multicéntrico y randomizado de HOVON/SAAK que evaluó R-CODOX-M/R-IVAC versus R-DA-EPOCH en pacientes

con LB de alto riesgo (LDH > LSN, PS mayor o igual a 2, estadío III-IV o tumor > 10 cm), tanto esporádico como asociado a infección por HIV. Quedaron excluidos los pacientes de bajo riesgo y los que presentaban compromiso de SNC. La SLP a 2 años fue 76% con R-CODOX-M/R-IVAC y 70% con R-DA-EPOCH, con SG a 2 años de 76% y 75% respectivamente. R-DA-EPOCH se asoció significativamente a menos infecciones complicadas, transfusiones y días de hospitalización. R-DA-EPOCH parece ser una opción terapéutica válida y menos tóxica para pacientes con LB de alto riesgo sin compromiso de SNC:



Enfoque de tratamientos en LB ajustados al riesgo				
R-DA-EPOCH	Alto riesgo: ● Estadío: III o IV ● PS ECOG: ≥ 2 ● LDH: elevado ● Tumor: ≥ 7 cm	R-DA- EPOCH X 6 + MTX IT		
	Bajo riesgo: ● Estadío: I o II ● PS ECOG: <2 ● LDH: normal ● Tumor < 7 cm	RR-DA-EPOCH* X 2	PET-IT	Negativo: ● RR-DA-EPOCH* X1 Positivo: ● R-DA-EPOCH X4+ MTX IT
Esquema Magrath modificado	Alto riesgo: ● LDH elevada ● Tumor: ≥ 10 cm	R-CODOX-M X2 + R-IVAC X2 (Alternos)		
	Bajo riesgo: ● LDH normal ● Tumor: < 10 cm	R-CODOX-M X3 ciclos		

Longo D et al. N Engl J Med. 2022
*Rituximab: Dia 1 y 5 del esquema.

Opciones de segunda línea

Las recaídas, así como la enfermedad refractaria son raras (aproximadamente 5%) y representan un mal pronóstico. La bibliografía al respecto es escasa y el nivel de recomendación se limita a consejo de expertos. Se recomiendan los esquemas utilizados en segunda línea para otros linfomas de alto grado considerando no utilizar las drogas utilizadas previamente en la inducción si se trata de una recaída temprana.

- Re-inducción con mismo esquema de primera línea (recaídas tardías)
- Altas dosis de citarabina en pacientes vírgenes de dicha droga.
- Esquemas propuestos en R´R: R-DA-EPOCH, R-ICE, R-IVAC, R-GDP, R-ESHAP
- Aquellos que alcanzan la RC deberían ser considerados para trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos.

Linfoma de Burkitt asociado a HIV

El LB representa el 40% de los linfomas asociados a HIV. A pesar de la introducción del tratamiento antirretroviral (TARV) y a diferencia de otros LNH como LDCGB o linfoma primario de SNC, la incidencia de LB no ha disminuido en esta población. El LB puede presentarse con recuentos normales de CD4+ y su incidencia no aumenta con la disminución de CD4+ o cuando el paciente no está tomando el TARV.

Los linfomas asociados a la infección por HIV se caracterizan por presentarse con mayor compromiso extranodal; sin embargo, el LB asociado a HIV tiene mayor compromiso nodal que su contrapartida en huéspedes inmunocompetentes que habitualmente se caracteriza por la enfermedad extranodal. Los sitios de compromiso extranodal más frecuentes son el tubo digestivo y la médula ósea. Habitualmente se presentan con síntomas B, estadíos avanzados y peor performance status.

Tratamiento:

El *AIDS Malignancy Consortium 048 trial* enroló a 34 pacientes con LB asociado a HIV que fueron tratados con el régimen CODOX-M-IVAC modificado. Las modificaciones incluyeron la adición de rituximab (CODOX-M-IVAC-R), la infusión en lugar de la administración el bolo de la ifosfamida y el etopósido, una dosis reducida de metotrexate sistémico administrado el día 15 (en lugar del día 10) para permitir la recuperación del recuento de neutrófilos, dosis reducidas de vincristina y el uso de terapia intratecal (TIT) combinada. También se usaron: profilaxis antibiótica y G-CSF. La SLP y SG a 1 año fueron de 69% y 72% respectivamente y la SG a 2 años de 69%; resultados similares a los observados en pacientes HIV negativos tratados con el mismo esquema.

Con el fin de evaluar regímenes menos tóxicos Dunlevy y col. enrolaron 30 pacientes con LB tanto HIV positivos como negativos y los trataron con R DA-EPOCH. Los pacientes con enfermedad de bajo riesgo recibieron 3 ciclos de tratamiento, mientras que los pacientes de alto riesgo completaron 6 ciclos. La SG fue del 90% y sólo 10% de los pacientes debió ser ingresado por infecciones. Debe destacarse que los pacientes con compromiso parenquimatoso de SNC fueron excluidos y que el TARV fue suspendido durante la quimioterapia.

Sobre estos resultados el estudio CTSU 9177 evaluó 3 ciclos de R DA-EPOCH en pacientes con enfermedad de bajo riesgo y 6 ciclos en los de alto riesgo. La SLE a 4 años fue de 82.1% y la SG de 84.9%. Se administró profilaxis intratecal y se permitió el tratamiento de la enfermedad leptomeníngea. La toxicidad de este protocolo fue similar a la reportada por Dunlevy y la TARV se podía continuar a discreción del investigador.

R DA-EPOCH es un tratamiento prometedor en pacientes sin compromiso parenquimatoso del SNC al resultar menos tóxico que los demás regímenes intensivos como el CODOX-M-IVAC.

Adición de rituximab:

Ha sido probada la efectividad y seguridad del rituximab en pacientes con LB y HIV. Análisis retrospectivos de pacientes con LB asociado a infección por HIV han demostrado que la adición de rituximab a CODOX-M-IVAC mejora la SG a 3 años (77% vs 66%).

El rituximab debe utilizarse en el tratamiento de estos pacientes, ya que en la era del TARV el LB ocurre raramente en pacientes con recuentos de CD4 menores a 50 células/ul. No se pueden formular recomenda-

ciones firmes para pacientes con recuentos de CD4 menores a 50 células/ml.

Enfermedad leptomeníngea:

El LB está altamente asociado con riesgo de compromiso de SNC. Posiblemente el riesgo es más alto en pacientes con compromiso de médula ósea o sangre periférica. Por este motivo, en ausencia de enfermedad en SNC al diagnóstico, los protocolos de tratamiento incluyen profilaxis de SNC. La profilaxis puede realizarse en forma de altas dosis de metotrexato y citarabina (dos drogas que atraviesan la barrera hemato-encefálica) o en forma de quimioterapia intratecal.

Específicamente en pacientes con enfermedad de bajo riesgo (estadíos I o II, LDH normal, masa tumoral < 10 cm o resección quirúrgica completa) y sin compromiso de LCR al diagnóstico, la profilaxis intratecal podría omitirse.

Los pacientes con compromiso de LCR al diagnóstico o en la evolución deben recibir quimioterapia intratecal, de ser posible a través de un reservorio interventricular.

TARV y quimioterapia:

A excepción del ensayo original de Dunlevy, todos los estudios subsiguientes incluyeron el tratamiento concurrente con TARV. La TARV debe ser individualizada y supervisada por el infectólogo, quien debe estar involucrado en el tratamiento de estos pacientes en caso de requerir ajustes de medicación a fin de evitar toxicidades.

Bibliografía

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36: 1720–1748.
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022;140(11):1229-1253. Blood. 2023;141: 437.
- Zelenetz AD, Gordon LI, Chang JE, Christian B, Abramson JS, Advani RH, et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 5.2021. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19: 1218–1230.
- Lacasce A, Howard O, Lib S, Fisher D, Weng A, Neuberg D, et al. Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity. Leuk Lymphoma. 2004;45: 761–767.
- Oosten LEM, Chamuleau MED, Thielen FW, de Wreede LC, Siemes C, Doorduijn JK, et al. Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. Ann Hematol. 2017;97: 255–266.
- Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, Steinberg SM, Cole D, Grant C, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. N Engl J Med. 2013;369: 1915–1925.
- Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2010;28: 3880–3889.
- Hoelzer D, Walewski J, Döhner H, Viardot A, Hiddemann W, Spiekermann K, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. Blood. 2014;124: 3870–3879.
- Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, Powell BL, Link BK, Patel P, et al. Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy With Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults With Untreated Burkitt Lymphoma. J Clin Oncol. 2020;38: 2519–2529.
- Lap CJ, Nassereddine S, Dunleavy K. Novel Biological Insights and New Developments in Management of Burkitt Lymphoma and High-Grade B-Cell Lymphoma. Curr Treat Options Oncol. 2021;22: 60.

- King RL, Hsi ED, Chan WC, Piris MA, Cook JR, Scott DW, et al. Diagnostic approaches and future directions in Burkitt lymphoma and high-grade B-cell lymphoma. Virchows Arch. 2023;482: 193–205.
- Sandlund JT, Guillerman RP, Perkins SL, Pinkerton CR, Rosolen A, Patte C, et al. International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Response Criteria. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015. pp. 2106–2111.
- Olszewski AJ, Jakobsen LH, Collins GP, Cwynarski K, Bachanova V, Blum KA, et al. Burkitt Lymphoma International Prognostic Index. J Clin Oncol. 2021;39: 1129–1138.
- Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Burkitt's Lymphoma. N Engl J Med. 2022;387: 1111–1122.
- Atallah-Yunes SA, Murphy DJ, Noy A. HIV-associated Burkitt lymphoma. Lancet Haematol. 2020;7: e594–e600.
- Chamuleau R, Stener F, Chitu D. R-CODOX-M-IVAC versus R-DA-EPOCH in patients with newly diagnosed high-risk Burkitt Lymphoma. Final results of a multi-center randomized HOVON/SAAK Trial. International Conference on Malignant Lymphoma. Lugano, Switzerland. Junio 2023.

Linfomas marginales

Abreviaturas

MZL: linfomas de la zona marginal
LNH: linfoma no Hodgkin de células B
NMZL: linfoma de la zona marginal ganglionar
EMZL: linfoma de la zona marginal extraganglionar
SMZL: linfoma de la zona marginal esplénico
MALT: linfoma extraganglionar de la zona marginal del tejido linfoide asociado a las mucosas
BALT: linfoma del tejido linfoide asociado al bronquio

Linfomas marginales

Introducción

Los linfomas de la zona marginal (MZL) son el tercer subtipo de linfomas no Hodgkin de células B (LNH). Representan alrededor del 7 % de todos los LNH e incluyen:

- MZL extraganglionar (EMZL) (61%)
- MZL ganglionar (NMZL) (30%)
- MZL esplénico (SMZL) (9%)

Según la clasificación de la Organización de la Salud, el MZL cutáneo primario se incluirá como una entidad separada del resto de los linfomas marginales, debido a su comportamiento indolente.

Los linfomas marginales se caracterizan por un crecimiento lento y, a menudo, no requieren terapia inmediata. Al igual que otros linfomas indolentes, un pequeño grupo de pacientes presentan un peor pronóstico; en particular, aquéllos que tienen progresión temprana.

	Sitio extranodal	Bazo*	Ganglios	Médula ósea	Sangre periférica
EMZL	SÍ (único o múltiple)	NO	Sólo adenopatías regionales	SÍ/NO	NO
SMZL	NO	SÍ	Sólo de hilio esplénico	SÍ/NO	SÍ NO
NMZL	NO	NO	SI	SÍ/NO	NO
LZM diseminado	SÍ/NO	SÍ/NO	SÍ/NO	SÍ/NO	SÍ/NO

* Compromiso esplénico definido por: anatomía patológica y/o compromiso nodular por imágenes y/o esplenomegalia (> 13 cm en el diámetro máximo)

Otra entidad descripta es la linfocitosis de células B clonales de la zona marginal: condición premaligna definida por linfocitosis, infiltración de la médula ósea por células B con un inmunofenotipo consistente con MZL, SIN organomegalia y puede preceder a un linfoma marginal manifiesto.

Anatomía patológica

ICC, 2022	WHO, 2022	WHO, 2016
Linfoma de la zona marginla esplenico	Linfoma de la zona marginla esplenico	Linfoma de la zona marginla esplenico
Linfoma extraganglionar de la zona marginal del tejido linfoide asociado a las mucosas (linfoma MALT)	Linfoma extraganglionar de la zona marginal del tejido linfoide asociado a las mucosas (linfoma MALT)	Linfoma extraganglionar de la zona marginal del tejido linfoide asociado a las mucosas (linfoma MALT)
Desorden linfoproliferativo de la zona marginal cutaneo primario Nueva entidad distintiva	Linfoma de la zona marginal cutaneo primario Nueva entidad distintiva	No considerado como entidad distintiva
Linfoma ganglionar de la zona marginal	Linfoma ganglionar de la zona marginal	Linfoma ganglionar de la zona marginal
Linfoma ganglionar de la zona marginal pediatrico Provisional	Linfoma ganglionar de la zona marginal pediatrico Entidad distintiva	Linfoma ganglionar de la zona marginal pediatrico Provisional

Características morfológicas y perfil inmunofenotipico de los linfomas marginal nodal (NMZL) y extranodal (EMZL).

	NMZL	EMZL (MALT)
Patrón de crecimiento	Nodular/folicular, parafolicular, interfolicular o difuso.	
Colonización folicular	Sí en grados variables	
Población celular	Heterogénea, linfocitos pequeños; células de tipo centrocito, células monocitoides, células plasmáticas y células de tipo centroblasto o inmunoblasto dispersas	
Lesión linfoepitelial	----------	+/-
Inmunofenotipo	CD20 y BCL2 +. La mayoría igM+, subconjunto IgD CD43+/- CD5, CD10, BCL6, CD23, ciclina D1 y SOX11: negativos Una minoría puede mostrar fenotipo aberrante	

Pronóstico

Según datos del programa SEER-18 *(Surveillance, Epidemiology and End Results)*, para los casos diagnosticados entre 2000 y 2017 la tasa de supervivencia relativa a 5 años para el NMZL fue de 82,8 %, con mayor supervivencia para el SMZL (85,3%) y el EMZL (93,8 %).

En el Congreso de Lugano - ICML 2023 se presentó MZL-IPI que toma en cuenta cinco variables:

- Anemia (Hb < 12 g/dl)
- Trombocitopenia (plaquetas < 100.000/mm³)
- Linfocitopenia (linfocitos < 1000/mm³)
- LDH elevada (LDH > LSN)
- Compromiso extranodal o diseminado.

Estos factores son considerados de riesgo independientes para SLP acortada en pacientes que requieren tratamiento.

Riesgo	SLP a 5 años	SG a 5 años
Bajo (0 factor de riesgo)	85%	97%
Intermedio (1-2 FR)	66%	88%
Alto (3 a 5 FR)	16%	56%

Linfoma de la zona marginal extraganglionar (EMZL) / linfoma extraganglionar de la zona marginal del tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT)

El linfoma extraganglionar de la zona marginal del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) es un subtipo de MZL; también puede denominarse linfoma de la zona marginal extraganglionar (EMZL) y puede afectar cualquier mucosa.

Un linfoma extranodal es la presentación localizada de un linfoma en un tejido extranodal. De los LNH extranodales, un 40% corresponden a MZL. Para considerarse extranodal, la lesión extranodal debe representar la mayor masa tumoral y puede presentar adenopatías regionales que no superan el 25% de la masa tumoral, pudiendo diferenciarse así de los linfomas nodales con afección extranodal.

Su incidencia aumenta con la edad, con una mediana mayor de 60 años. Son más frecuentes en el sexo masculino, a excepción de los de las glándulas salivales y tiroides, que presentan enfermedades autoinmunes que ocurren más comunmente en mujeres.

Generalmente se diagnostica en un estadìo localizado, pero se puede encontrar diseminado en 25 a 50% de los casos.

Puede surgir en varios órganos, siendo los más frecuentes el **estómago, pulmón y anexos oculares**.

La distribución anatómica está cambiando con una disminución de los gástricos, que probablemente se deba a una menor prevalencia de H. Pylori, indicaciones más amplias de erradicación del mismo y el aumento del uso de inhibidores de bomba de protones.

Dependiendo de la presentación y la posible asociación con agentes infecciosos, se deben considerar diferentes enfoques terapéuticos.

Etiopatogenia

Las células B que constituyen el linfoma de la zona marginal se originan en el centro post germinal.

En la mayoría de los casos, puede ser detectado el reordenamiento de la región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina junto con el cambio de clase y las mutaciones somáticas de los genes de la cadena liviana.

La patogenia de los EMZL representa un ejemplo de sinergia entre la estimulación crónica antigénica y las alteraciones genéticas que aportan a la progresión clonal de células en linfoma B.

La aparición de EMZL está, en casi todos los casos, asociada con reacciones inmunes cruzadas impulsadas por la exposición crónica a estímulos bacterianos, virales o autoinmunes.

Las aberraciones genéticas deben seguir a la exposición al antígeno/inflamación, en un proceso de varios pasos, que puede conducir a la tumorigénesis.

Estas lesiones a menudo resultan en la activación de la vía NF-kB o desregulación de NOTCH, que contribuyen con el crecimiento del linfoma.

Las asociaciones más representativas, corresponden a *Helicobacter pylori* (H. pylori) que se encuentra en el 85% de EMZL gástrico y *Chlamydophila psittaci* (C. psittaci) en 10 a 50% de EMZL de anexos oculares. Además, Sjögren (Ss), hepatitis C (HCV) y sialoadenitis crónica se asocian con más de 70% de EMZL de glándulas salivales (Tabla 1).

Localización	Alteración genética	Patógeno/desorden autoinmune
MALT gástrico	Trisomía: +3, +18 IGH/MALT t(14;18) BIRC3/MALT1 t (11;18) BCL10/IGH t(1;14)	*Helicobacter pylori* *Helicobacter heimanni*
Intestino	Trisomía: +3, +18 BIRC3/MALT1 t (11;18) BCL10/IGH t(1;14)	*Campylobacter jejuni*
Piel	Trisomía: +3, +18 IGH/MALT1 t (14;18) FOXP1/IGH t(3;14)	*Borrelia burgdorferi*
Anexos oculares	Trisomía: +3, +18 IGH/MALT1 t (14;18) FOXP1/IGH t (3;14) TNFAIP3 mutación target	*Chlamydia psittaci* *Síndrome de Sjögren*
Pulmón	Trisomía: +3, +18 BIRC3/MALT1 t(11;18)	*Achromobacter xylosoxidans* Nuemonía linfocítica intersticial
Glándulas salivales	Trisomía: +3, +18 IHG/MALT1 t (14;18) TBL1XR1 mutación target GPR34 mutación target	Síndrome de Sjögren Virus de hepatitis C

Diagnóstico:

El diagnóstico se realiza a través de la biopsia. El EMZL se desarrolla en un microambiente de inflamación crónica, y ambas condiciones son difíciles de diferenciar en ausencia de un buen material de biopsia. Si la sospecha clínica orienta a EMZL, debemos bregar por obtener la mayor cantidad de tejido posible, ya que las muestras pequeñas pueden resultar insuficientes para el estudio.

Estadificación

La TC con contraste es el método de referencia para la estadificación y evaluación de la respuesta al tratamiento.

La resonancia magnética (RM) es útil en sitios específicos como los anexos oculares, las mamas, las glándulas salivales y el sistema nervioso central (duramadre).

Sobre el uso de PET/TC en la estadificación y evaluación de respuesta del MZL, la clasificación de Lugano

enumeró originalmente a los MZL como enfermedades no ávidas de fluorodesoxiglucosa (FDG) sin recomendarlo.
La avidez de FDG es variable en los diferentes sitios extraganglionares; se han descrito mejores tasas de detección en los pulmones, cabeza y el cuello en comparación con anexos oculares y estómago.
La PET/TC es capaz de detectar el compromiso de médula ósea en un tercio de los casos; esto implica que la biopsia de médula ósea todavía es necesaria, para las decisiones terapéuticas.
El PET/TC también puede ser útil cuando sólo se planifique tratamiento localizado, cuando la clínica y/o datos de laboratorio sugieren transformación, y para guiar las decisiones para la biopsia. Los puntos de corte estándar de SUV no están establecidos y la biopsia aún es imperativa para descartar la transformación histológica.

Estadificación para casos particulares

En la tabla 2, se enumeran los estudios iniciales de estadificación y evaluación de respuesta al tratamiento.

Sitio primario	Evaluación inicial y estadificación	Evaluación de respuesta
Todas las localizaciones	Historia clínica y examen físico. Síntomas B. Hemograma, química general que incluya LDH, B-2-micro, proteinograma electroforético y urinario con inmunofijación. Serologías para HBV, HCV y HIV. PAMO/PBMO: imperativa en LZM nodal y esplénico; recomendado en LZM extranodal, particularmente no gástrico, en caso de citopenia o cuando se planifica tratamiento local. TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis. Considerar PET/TC cuando se planifica usar sólo RT o para seleccionar sitio de biopsia cuando se sospecha transformación.	Examen físico. Síntomas B. Laboratorio completo. BMO si estaba comprometida al diagnóstico. TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis. Considerar PET/TC si fue positivo al diagnóstico
Nodal	CMF de MO y SP.	CMF de MO y SP.
Esplénico	CMF de MO y SP Prueba de Coombs directa (opcional).	CMF de MO y SP.
Estómago	Esofagogastroduodenoscopía Ecoendoscopia (óptimo) IHQ para *H pylori*, antígeno fecal o test del aire espirado y estudios serológicos si los resultados histológicos fueron negativos. FISH o PCR para t(11;18) BIRC3/MALT1 (opcional).	Evaluación IHQ, antígeno fecal o test del aire espirado para H pylori (la erradicación de *H pylori* puede ocurrir más allá de las 4 semanas de finalizado el tto antibiótico). Esofagogastroduodenoscopía.
Intestino delgado	Evaluación de *Campilobacter jejuni* por PCR, IHQ o hibridización in-situ.	Evaluación de *Campilobacter jejuni*.
Colon	Colonoscopía con marcación (para facilitar la localización de la lesión inicial) y esofagogastroduodenoscopía.	Colonoscopía.
Anexos oculares	RM de cabeza, cuello y órbitas. Examen oftalmológico con fotodocumentación. Evaluación de *C. psittaci* por PCR en el tejido diagnóstico, hisopado conjuntival y en células mononucleares de SP (opcional según distribución geográfica de la infección). Pesquisa de Sme de Sjögren	RM de cabeza, cuello y órbitas. Examen oftalmológico con fotodocumentación. Evaluación de *C. psittaci* por PCR en hisopado conjuntival y en células mononucleares de SP, si previamente fue positivo.

Glándulas salivales	RM de cabeza y cuello. Examen de garganta, nariz y oídos. Esofagogastroduodenoscopía. Pesquisa de Sme de Sjögren	RM de cabeza y cuello
Pulmón	Broncoscopía y lavado broncoalveolar. Esofagogastroduodenoscopía	TC de tórax; considerar PET/TC si fue positivo al diagnóstico.
Mama	Mamografía, ecografía mamaria y RM.	Mamografía, ecografía mamaria y RM.
Tiroides	Ecografía tiroidea y perfil de función tiroidea.	Ecografía tiroidea.
Piel	Examen dermatológico con fotodocumentación. Evaluación de *B. burgdorferi* en pieza del tumor.	Examen dermatológico con fotodocumentación.

Pronóstico:
El curso clínico suele ser indolente. La mediana de sobrevida excede los 10 años.
La progresión de enfermedad dentro de los 2 años de finalizado el tratamiento de 1ª línea es el marcador pronóstico más fuerte de reducción de sobrevida. Los pacientes con recaída o progresión dentro de los 2 años (aproximadamente 20% de los pacientes con LZM) tienen una mediana de sobrevida de sólo 3 a 5 años, mientras que la expectativa de vida para el 80% restante parece ser similar al de la población general.
El *MALT International Prognostic Index* (MALT-IPI) puede utilizarse para la estratificación pronóstica del EMZL, en base a tres variables: edad mayor de 70 años, estadío III y IV y LDH elevada.
Se definen 3 grupos: bajo, intermedio y alto con SG a 5 años igual al 70 %, 56 % y 29%, respectivamente.

Tratamiento
La elección del tratamiento se basa en varios factores relacionados con:
- el paciente: edad, comorbilidades, estado funcional y esperanza de vida.
- la enfermedad: tamaño del tumor, ubicación, síntomas relacionados.

De acuerdo a estas variables se podrán realizar: quimioterapia, cirugía, inmunoterapia, radioterapia (RT) u observar y esperar (W&W).
El enfoque W&W se puede adoptar para pacientes asintomáticos que no cumplen criterios para el tratamiento.
Se recomienda iniciar tratamiento en pacientes sintomáticos o de localización crítica de la enfermedad.

Estadíos localizados (E I-II no voluminoso)
Cirugía: la extirpación completa de la lesión podría ser terapéutica, pero suele estar asociada a complicaciones y, por lo tanto, a menudo no se recomienda,
Radioterapia (RT) es una estrategia bien consolidada y de **primera elección para la enfermedad localizada** en pacientes no tratados previamente, diversificándose la modalidad según el sitio de localización. Permite un control óptimo de la enfermedad (SLP a los 2 años del 100 %, SLP a los 4 años del 89 %) en los estadíos I–II de EMZL. También debe considerarse en pacientes con enfermedad localizada y resección quirúrgica con márgenes positivos.
La dosis recomendada es de 24 Gy, pero también se puede considerar un programa de dosis bajas (4 Gy) en el entorno frágil/paliativo o por la participación de sitios críticos.
Las posibles complicaciones a largo plazo incluyen: xerostomía luego de la irradiación parotídea, hipotiroidismo luego de la irradiación tiroidea, y cataratas y ojo seco luego de la irradiación orbitaria.
Terapia antimicrobiana: La terapia antibiótica para los EMZL no gástricos tiene eficacia no probada. Existe controversia sobre el uso de antibióticos dirigidos contra C. psitacci para el tratamiento de EMZL de anexos oculares ya que ha demostrado actividad variable.

Estadíos Avanzados:
La inmunoquimioterapia estándar es generalmente utilizada para **pacientes sintomáticos con EMZL en estadíos avanzados.**

El ensayo IELSG-19 probó la combinación Rituximab y clorambucilo en pacientes con EZML, con una SLP a 5 años del 72 % y una SG a 5 años del 90 %.
Estudio GELTAMO reporta la experiencia de 60 pacientes tratados con R-Bendamustina (SLP a los 7 años: 92,8 %). También se puede considerar R-CHOP/CVP. Sin embargo, en linfomas de bajo grado la combinación de R-bendamustina tiene similar eficacia que los regímenes que contienen antraciclinas y se asocia a menores efectos tóxicos.
En LZM R-bendamustina puede darse por 4 ciclos, en lugar de 6, para reducir complicaciones sin consecuencia en los resultados.
En pacientes frágiles se recomienda el uso de rituximab (375 mg/m² semanal por 4 dosis).
Tratamiento Inmunomodulador: agentes como la talidomida y la lenalidomida, se han probado y pueden ser considerados para futuras líneas. Se probó la combinación rituximab-lenalidomida en una cohorte de pacientes con EZML avanzado y mostró una tasa de respuesta global del 89 % y remisión completa de 67% en pacientes no tratados previamente. Recientemente, los inhibidores de Bruton-tirosín-kinasa (BTK), como como Ibrutinib, han sido probados en MZL, mostrando eficacia en pacientes previamente tratados (n = 30), la duración de la respuesta y la SLP a los 33 meses fue del 50 % y el 26 %, respectivamente. El mantenimiento con rituximab es controvertido, sin evidencia de beneficio en sobrevida.
Los pacientes con transformación histológica deben ser tratados como linfoma difuso de células grandes B.
Segunda línea y subsiguientes (ordenados alfabéticamente):
- Bendamustina + rituximab (no recomendado si recibió tratamiento previo con bendamustina)
- CHOP + rituximab (considerar dosis máximas de antraciclinas)
- CVP + rituximab
- Inhibidores de tirosina kinasa de Bruton: ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib
- Lenalidomida + rituximab
- Rituximab monodroga (si tuvo remisión previa larga)

Tabla 3: Tratamiento del EMZL sitio-específico

Sitio	1ª línea enf localizada		1ª recaída	Enf avanzada (estadío IV o bilateral)	Notas
	1ª elección	2ª elección			
Piel (lesión única)	Excisión, observación si bordes negativos.	Radioterapia (si bordes positivos)	Rituximab	Rituximab o R-quimio	--
Piel (contigua)	Radioterapia	Rituximab	Rituximab o R-quimio	Rituximab o R-quimio	--
Piel (múltiple)	Rituximab	--	R-quimio	Rituximab o R-quimio	--
Parótida	Parotidectomía (observación en caso de márgenes negativos)	Rituximab (si tejido residual o márgenes positivos)	R-quimio	Rituximab (si bilateral) R-quimio (si sistémico)	Rt limitada para reducir xerostomía (especialmente en Sme de Sjögren)
Órbita, glándula lagrimal	Radioterapia	Rituximab	1ª línea alternativa o R-quimio	Rituximab (si bilateral) R-quimio (si sistémico)	--

Conjuntiva	Rituximab	Radioterapia	1ª línea alternativa o R-quimio	Rituximab (si bilateral) R-quimio (si sistémico	Reporte de casos con rituximab intralesional
Tiroides	Tiroidectomía (total o parcial) + R-quimio	Ninguna	R-quimio	R-quimio	Evitar RT para preservar función tiroidea residual
Pulmón	Cirugía + rituximab o rituximab	Ninguna	R-quimio	R-quimio	Evitar RT para evitar fibrosis pulmonar, evitar cirugía extensa.
Estómago	Antibióticos (si H pylori +)	RT (si H pylori negativo) o rituximab	Línea alternativa o R-quimio	R-quimio	--
Intestino delgado	Resección quirúrgica o rituximab	Ninguna	R-quimio	R-quimio (si múltiples lesiones en TC o sistémico)	RT limitada
Riñón	Nefrectomía (total o parcial) + radioterapia	Ninguna	R-quimio	R-quimio	Uso de RT controversial
Mama	Nodulectomía + rituximab o rituximab únicamente	Ninguna	R-quimio	R-quimio (si bilateral o sistémico)	Uso de RT: discutirlo en enf unilateral.

Linfoma del tejido linfoide asociado al bronquio (BALT)

El BALT tiene un curso indolente con tasas de supervivencia de 5 y 10 años de 90% y 70%, respectivamente, y una mediana de supervivencia superior a 10 años. Como se mencionó anteriormente, en la estadificación es obligatoria la broncoscopia, lavado broncoalveolar, la esofagogastroduodenoscopía y posiblemente PET/CT.

En el caso de enfermedad localizada, se prefiere un abordaje local con cirugía o con radioterapia. En este contexto, estos procedimientos exhiben SLP significativamente mejores que los que reciben tratamiento sistémico.

En cuanto al BALT, la monoterapia con rituximab se asocia con una buena respuesta, aproximadamente un 70%, pero tiene un alto riesgo de recaída, alrededor del 30%.

Se mantiene la inmunoquimioterapia para pacientes avanzados.

Al final del tratamiento, el paciente debe someterse a una tomografía computada de cuerpo entero y, si es posible, examen PET/TC. A partir de entonces, los controles deben realizarse cada seis meses durante los primeros cinco años y una vez al año a partir de entonces.

La elección del tratamiento de la recaída se basa en el tipo de terapia anterior, el tiempo hasta la recaída, estado de enfermedad y estado funcional.

Linfoma MALT 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 EMZL/MALT. Son poco frecuentes los linfomas foliculares, del manto, Burkitt, los de estirpe T y el linfoma de Hodgkin.
El MALT constituye el 8% de los LNH y más del 50% se originan en el estómago. Su pronóstico es excelente, con sobrevida 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 la t (11;18) (q21; q21) /API2-MALT. Los MALT gástricos con la translocación negativa se asocian a mala respuesta a los antibióticos.
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 o 18 que pueden encontrarse en todos los subtipos de linfomas marginales.

Histopatología

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.
- Ecoendoscopía: permite evaluar la profundidad de la lesión, presencia de ganglios regionales.
- TAC cuello, tórax, abdomen y pelvis con especial atenciónal compromiso de órbita, anillo de Waldeyer y pulmón. La utilización del PET/TC ha ganado utilidad y se debería utilizar al diagnóstico prinicpalmente para evaluar extensión de la enfermedad cuando se planifica tratamiento radioterápico local y para estudiar presencia de compromiso extranodal en otras áreas.
- Biopsia de médula ósea

Clasificación de Lugano

Estadío I Confinado a la pared del TGI (tracto gastrointestinal) – única o múltiple no contiguo
Estadío II Tumor que se extiende al abdomen desde el TGI
II1 compromiso de ganglios locales
II2 compromiso de ganglios retroperitoneales
Estadío III Compromiso de serosa y órganos o tejidos adyacentes
Estadío IV Compromiso extranodal diseminado o ganglios supradiafragmáticos

Tratamiento

Debe ser conservador y siempre con terapia de erradicación

Terapia de erradicación de HP (Categoría1)
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-amoxicilina1g c/12 hs. y levofloxacina 500 mg x día (10-14 días)

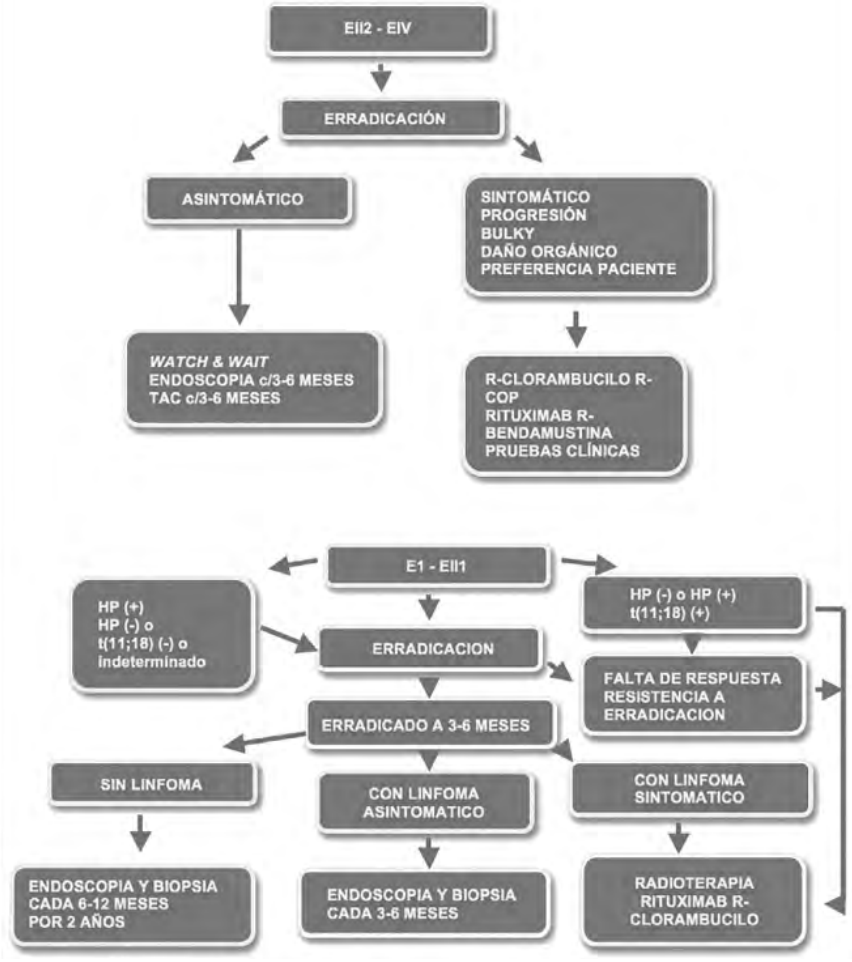
Factores predictivos de pobre respuesta a la erradicación
- t(11;18)
- Infiltración profunda (serosa)
- Compromiso de órganos adyacentes
- Estadío III y IV
- Enfermedad voluminosa

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 endoscopía 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 EII1:
Radioterapia gástrica 24 Gy (C1) o
Rituximab 375mg/m2/semanal 4dosis (C1)
EII2 y EIV:
R-Clorambucilo (C1)
R-COP (ciclofosfamida, vincristina, meprednisona) (C1)
R-bendamustina (C1)
Esquema R-clorambucilo: 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 24 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)

Algoritmo terapéutico en linfoma MALT gástrico



Seguimiento

Endoscopía con biopsias múltiples a los 3 y 6 meses durante 2 años. Luego anual hasta completar 5 años

LINFOMA MALT DE ÓRBITA Y ANEXOS OCULARES

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 inmunohistoquímico.

Anatomía patológica

El subtipo más frecuente es el linfoma de la zona marginal (60 a 75%) relacionado a la infección por Clamydia psittaci.

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	Ciclina D1	BCL6	IGVH	Anormalidad genética
LF	+;-	-	+/-	-/+	-	-	+	Mutada	t(14, 18) BCL2R
LCM	+;-	+	-	-	+	+	-	70% no mutada 30% mutada	t(11, 14) CCN-D1R
LZMN/E	+;+/-	-	-	-/+	-/+	-	-	Mutada	Trisomía 3 t (11;18) MALT (Extranodal)
LLC/LLP	+;-/+	+	-	+	+		-	50% no mutada 50% mutada	Trisomía12;-del13q
LLPc	+;+	-	-	-	-/+	-	-	Mutada	
LEZM	+;-/+	-	-	-	-	-	-	50% mutada 50% No mutada	del3q31-32d

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, sIg; cIg: inmunoglobulina de superficie/ inmunoglobulina citoplasmática, IGV: región variable de la inmunoglobulina.

Molecular y citogenético

Las alteraciones citogenéticas más frecuentes son la trisomía 3 y 18, y la deleción de 6q o ganancia de 6p. Pueden presentar los re arreglos API2/MALT1 (t (11;18) (q21; q21)) o IgH/MALT1 (t (14;18) (q32; q21), t (1;14), t (3;14)

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. Como así también enfermedades inflamatorias crónicas como el síndrome de Sjögren. La detección de la infección por Chlamydia psitacci es muy variable entre diferentes países y aún entre diferentes regiones. Se desconocen estadísticas de nuestro país.

Chlamydia 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.

Manifestaciones clínicas

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 lagrimal 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/TC tiene una baja sensibilidad para la enfermedad localizada (27%). Para detección de lesiones ocultas la sensibilidad del PET/TC vs TC 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 estadíos localizados Io IIE.

Entre 85-90% se presentan en estadío I. Se pueden observar adenopatías en 5%, y 10-15% se presentan en estadío IV. La MO se encuentra comprometida en el 5% de los pacientes.

Es infrecuente la presencia de síntomas B, LDH o β2m elevada. Los pacientes con compromiso bilateral, ganglionar o extranodal en algunas series han demostrado que tienen peor evolución

Tabla 1. Estadíos

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. Inclusive la resección quirúrgica completa sin bordes comprometidos puede ser suficiente en tumores pequeños.

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 descriptas 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 doxiciclina o también claritromicina.
Se han reportado respuestas globales de 45 50%.

LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL ESPLÉNICO (SMZL)

Definición
Linfoma B de comportamiento indolente, que compromete bazo, médula ósea y frecuentemente sangre periférica.

Epidemiología
Infrecuente. Representa el 9% de los MZL. 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.

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 está comprometida por proliferación con patrón micronodular. La médula ósea presenta células semejantes a las descriptas, 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. 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 deleción de 7q.
Para el diagnóstico diferencial y pronóstico puede ser útil la evaluación de los re arreglos *IGH-BCL2* (t

(14;18)), *API-MALT* (t (11;18)), *IGH-CCND1* (t (11;14)), y las mutaciones de *MYD88* (L265P) (diferencial de MW en casos de marginal con diferenciación plasmocítica), *BRAF* (diferencial de HCL), *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 (5años): 50%

Grupo Internacional de Estudio de Linfoma Marginal: 593 pts. 4 variables: Hb<9.5g/dL, rto de plaquetas <80x109/L, aumento LDH, adenopatía extra hilio esplénico

- Riesgo bajo (36%): sin factor adverso. SG (5años): 95%
- Riesgo intermedio (56%):1-2 factor adverso. SG (5años): 87%
- Riesgo alto (8%). ≥3 factores adversos. SG (5años): 68%

Tratamiento

Opciones de tratamiento

- Sin criterio de tratamiento → OBSERVAR (1/3 de los pacientes)
- Con criterio de tratamiento →TRATAR (2/3 de los pacientes)

¿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 4 semanas
- Iguales indicaciones que esplenectomía
- Menos traumática que esplenectomía

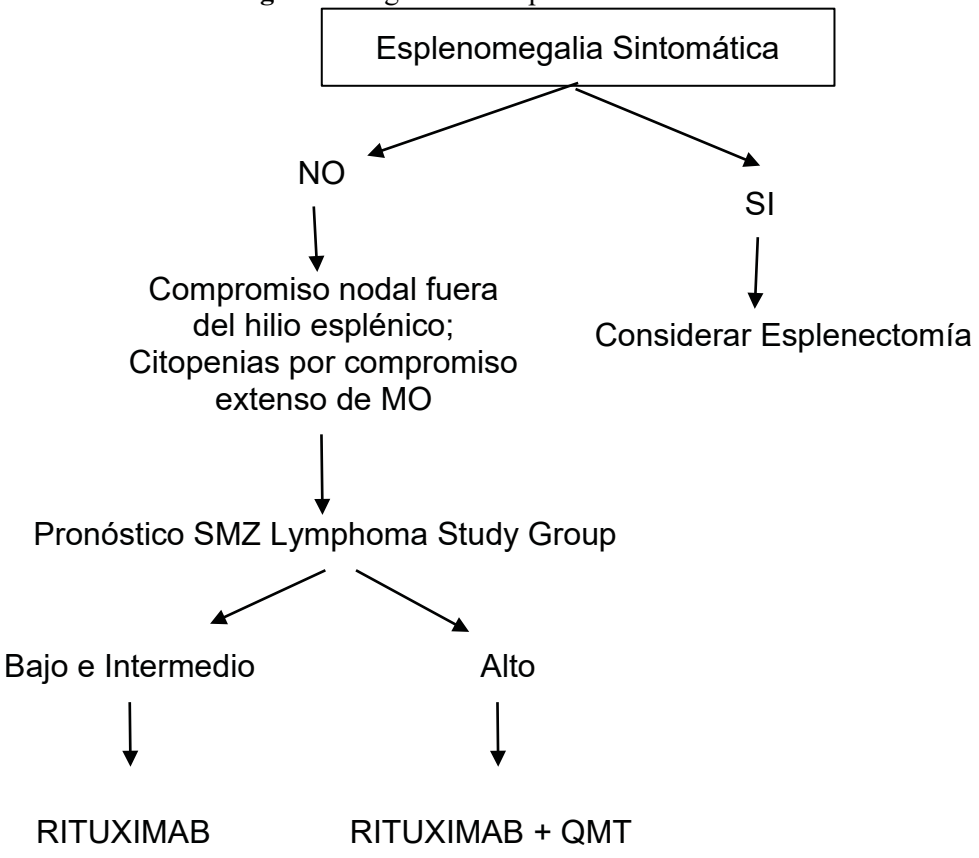
- En pacientes frágiles o con CI para cirugía
- Similar sobrevida global

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)

Figura 1. Algoritmo terapéutico del SMZL



Linfoma de la zona marginal nodal (NMZL)
Introducción
El NMZL es una neoplasia de células B que comparte similitudes morfológicas e inmunofenotípicas con otros MZL, pero sin afectación de una localización extraganglionar ni del bazo. El compromiso de médula ósea puede estar presente.
La transformación histológica se informa en el 3-15% de los pacientes y a menudo se asocia con un resultado desfavorable.

Manifestaciones clínicas
Generalmente se presenta con adenopatías diseminadas (principalmente cervicales y abdominales), con o sin afectación de la médula ósea en el momento del diagnóstico. El 10 a 20% de los pacientes presentan síntomas B.
Puede asociarse en un bajo porcentaje a infección por VHC y con menos frecuencia se encuentra asociado a autoinmunidad.

Estadificación
La estadificación inicial sigue las reglas para otros linfomas nodales.

Diagnóstico diferencial
El NMZL sigue siendo un diagnóstico desafiante, que requiere la exclusión de la afectación ganglionar por los otros tipos de LZM, otros linfomas de células B, específicamente linfomas foliculares, linfoplasmocitarios y condiciones reactivas.
No existe un marcador propio de este linfoma. En general, para establecer el diagnóstico hay que excluir marcadores característicos de otros linfomas.

Tratamiento
Existen pocos datos sobre el manejo del NMZL, y las pautas actuales sugieren seguir los mismos principios adoptados actualmente para el linfoma folicular con respecto al inicio del tratamiento (criterios GELF).
- Enfermedad localizada (E I-II contiguo): radioterapia.
- Enfermedad avanzada en paciente asintomático o enfermedad con baja carga tumoral: observar y esperar (W&W).
- Enfermedad avanzada en paciente con baja carga tumoral: rituximab 375 mg/m2 x 4 dosis semanales.
- Enfermedad avanzada en paciente sintomático y con alta carga tumoral: R-bendamustina. Otras opciones: R-CHOP, R-CVP. En pacientes de edad avanzada se sugiere monoterapia con rituximab u otras opciones como R-clorambucilo y R-ciclofosfamida.
- El mantenimiento con rituximab es opcional, ya que no hay estudios prospectivos aleatorizados que demuestren superioridad después de una inducción exitosa.
- Opciones de segunda línea: bendamustina-obinutuzumab (si bendamustina no se usó en primera línea), R-lenalidomida, inhibidores de ITK.

Bibliografía

- Lévy M, Copie-Bergman C, Gameiro C, Chaumette M-T, Delfau-Larue M-H, Haioun 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;23: 5061–5066.
- Maeshima AM, Taniguchi H, Toyoda K, Yamauchi N, Makita S, Fukuhara S, 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;174: 923–931.
- Zucca E, Conconi A, Laszlo D, López-Guillermo A, Bouabdallah R, Coiffier B, 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.
- Rossi D, Bertoni F, Zucca E. Marginal-Zone Lymphomas. N Engl J Med. 2022;386: 568–581.
- Ferreri AJM, Govi S, Raderer M, Mulè A, Andriani A, Caracciolo D, 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.
- Stefanovic A, Lossos IS. Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. Blood. 2009;114:

501–510.
- Rigacci L, Nassi L, Puccioni M, Mappa S, Polito E, Dal Pozzo S, et al. Rituximab and chlorambucil as first-line treatment for low-grade ocular adnexal lymphomas. Ann Hematol. 2007;86: 565–568.
- Zelenetz AD, Gordon LI, Chang JE, Christian B, Abramson JS, Advani RH, et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 5.2021. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19: 1218–1230.
- Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, Sachanas S, Vassilakopoulos TP. Should rituximab replace splenectomy in the management of splenic marginal zone lymphoma? Best Pract Res Clin Haematol. 2018;31: 65–72.
- Di Rocco A, Petrucci L, Assanto GM, Martelli M, Pulsoni A. Extranodal Marginal Zone Lymphoma: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Cancers . 2022;14. doi:10.3390/cancers14071742
- Merli M, Arcaini L. Management of marginal zone lymphomas. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022;2022: 676–687.
- Cheah CY, Zucca E, Rossi D, Habermann TM. Marginal zone lymphoma: present status and future perspectives. Haematologica. 2022;107: 35–43.
- Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO). Guía para el diagnóstico y tratamiento de los linfomas de la zona marginal. Edición 2020

Linfomas primarios del sistema nervioso central

Abreviaturas:

LPSNC:	linfoma primario del sistema nervioso central
WHO:	*World Health Organization*
ICC:	*International Consensus Classification*
LNH:	linfoma no Hodgkin
IELSG:	*International Extranodal Lymphoma Study Group*
RTCT:	radioterapia holocraneana
HD-Metotrexato / HD-MTX:	altas dosis de metotrexato
HD-ARAC:	altas dosis de citarabina
TACPH:	trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas
RNM:	resonancia nuclear magnética
RC:	respuesta completa
HAART:	terapia antirretroviral

Definición

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) es aquel que compromete exclusivamente al parénquima cerebral, compartimento ocular, nervios craneales, leptomeninges o a la médula espinal.

Anatomía Patológica

Por definición el LPSNC hace referencia a un linfoma difuso de células grandes B, las otras histologías (bajo grado, Burkitt, linfomas T, etc son compromisos secundarios o extranodales de dichas histologías). En la nueva clasificación de la WHO (WHO 5 2022) se encuentran agrupados junto al linfoma primario de testículos y linfomas del compartimento vítreo retina bajo el nombre de linfomas de sitios inmunoprivilegiados. Esto se debe a que dichas entidades comparten características clínicas y moleculares comunes. Se trata de linfomas agresivos que crecen en sitios santuarios separados del resto del sistema por barreras anatómicas como lo son la barrera hematoencefálica, hematorretiniana y hemato-testicular. Se trata de linfomas del tipo ABC *(activated B-cell lymphomas)* o NO centro germinal y se caracterizan por alta expresión de MYD88. El ICC *(International Consensus Classification)* mantiene la separación entre LPSNC que incluye la afectación de vitreo y retina, y por otro lado reconoce como entidad única el linfoma primario de los testículos, si bien reconoce las similitudes mencionadas entre dichas entidades.

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 fluoresceína.
- 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. Si bien hay publicaciones que hablan de la utilidad de detectar la mutación típica del MYD88 como método diagnóstico altamente sensible y específico dentro del contexto clínico adecuado y menos invasivo que la biopsia estereotáxica, esto no está aún validado ni es de uso extendido, dado que no está al alcance de la mayoría de los centros.
- En las localizaciones oculares se sugiere vitrectomía y examen citológico-fenotípico del líquido.
- Tomografía por emisión de positrones (PET) y de no estar disponible, tomografía de cuello, tórax, abdomen y pelvis con contraste.
- Biopsia de médula ósea en casos en el cual el PET no estuviera disponible, en presencia de citopenias no explicadas y evaluar en pacientes inmunosuprimidos.
- Examen testicular (clínico y ecográfico)
- Evaluación neuro-psicológic

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

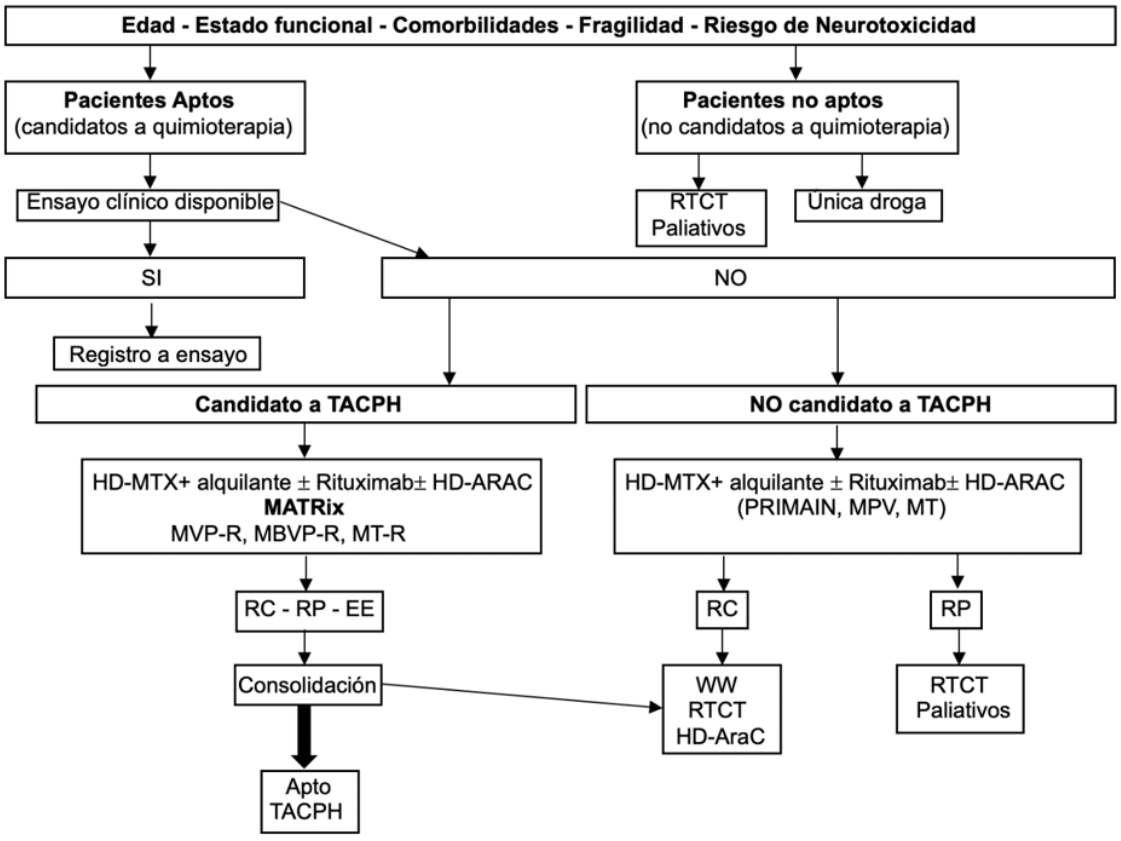
Grupos de riesgo:

- Bajo (0 a 1 factor)
- Intermedio (2-3)
- Alto (4-5)

Tratamiento en pacientes inmunocompetentes con LPSNC agresivos

Para elegir la mejor estrategia terapéutica debemos considerar las características del paciente: edad, estado funcional (PS), comorbilidades, fragilidad y riesgo de neurotoxicidad. En los ensayos prospectivos, el límite de edad utilizado para definir a los pacientes jóvenes varía entre 60 y 75 años. Los pacientes candidatos a realizar quimioterapia se definen como pacientes aptos.

Gráfico 1. Tratamiento de inducción



Tratamiento en pacientes aptos a quimioterapia.

El tratamiento del LPSNC incluye dos fases: inducción y consolidación.

En inducción los esquemas incluyen inmunoquimioterapia: HD-metotrexato (MTX) asociado a alquilante, HD-citarabina (AraC) y rituximab (R).

Las altas dosis de MTX son mayores e igual a 3.5 g/m2 y deben infundirse en 3 horas para lograr concentración adecuada en LCR y parénquima. Reducciones de dosis en caso de toxicidad se puede realizar hasta 3 g/m2 para conservar efecto tumoricida.

En pacientes jóvenes sin comorbilidades (menor a igual a 70 a), de acuerdo a la evidencia del estudio IELSG32, se ha demostrado ventajas en SG, la opción de tratamiento elegida es el esquema MATRix (HD-MTX, AraC, tiotepa, R) seguido de consolidación con trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TACPH) (Nivel de evidencia 1). En pacientes mayores de 70 años muy seleccionados, con buen PS y función orgánica adecuada podrían ser candidatos a MATRix con una reducción de dosis del 25% y considerar consolidación con TACPH.

La consolidación con TACPH recibiendo acondicionamiento con tiotepa y carmustina (BCNU) es la mejor opción terapéutica en términos de SLP y SG comparada con consolidación con esquema poliquimioterapico como R-DeVIC. El IELSG32 compara consolidación con RTCT y TACPH en pacientes que recibieron esquema MATRix como inducción, reportó una diferencia no significativa en SLP y SG. La consolidación RTCT es una opción adecuada en pacientes inicialmente candidatos a TACPH que, por complicaciones en inducción, no puedan realizar trasplante. Es importante mencionar que la elección de TACPH sobre RTCT se debe a que esta última presenta como morbilidad riesgo de deterioro de atención y de funciones ejecutivas a mediano y largo plazo.

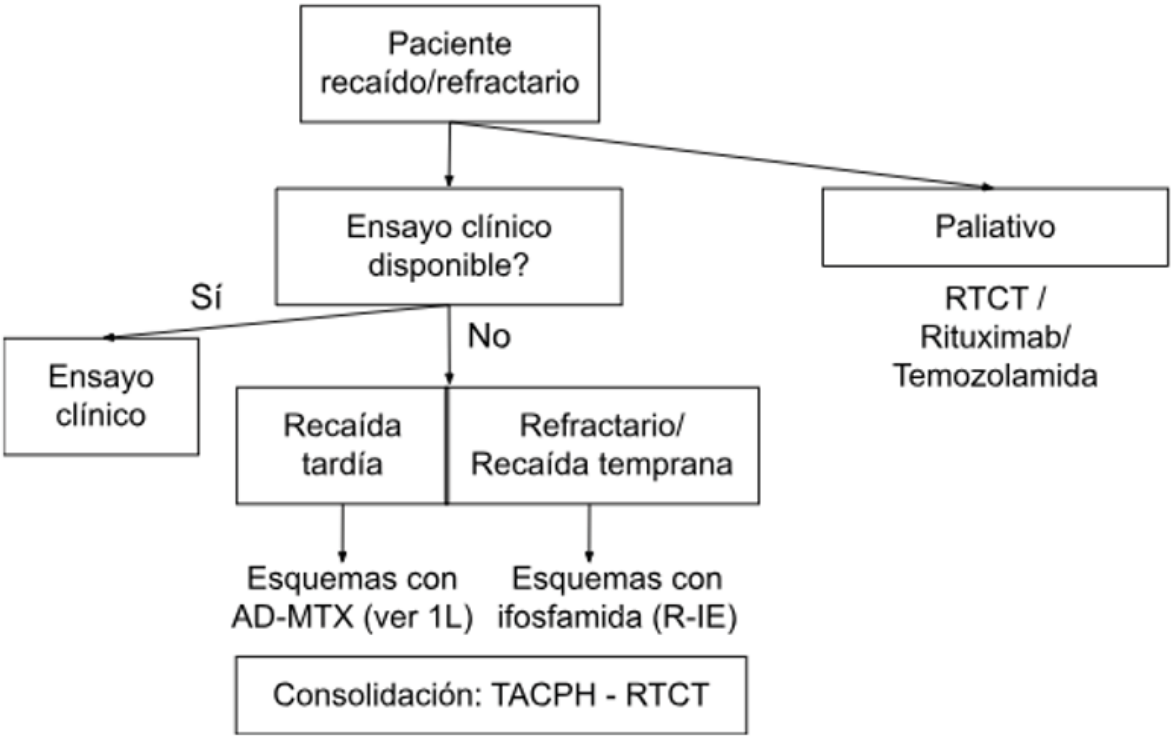
La mayoría de los pacientes mayores de 70 años no son elegibles para TACPH y deben estratificarse según la posibilidad de recibir HD-MTX. Si presentan función renal normal, reserva adecuada de médula ósea y función cardíaca conservada, son buenos candidatos para este tratamiento, recomendándose una combinación con HD-MTX, un agente alquilante (es decir, procarbazina, temozolomida) y rituximab. En pacientes

que responden, se debe considerar la consolidación con radioterapia cerebral total (RTCT) de baja dosis (23,4 Gy) o el mantenimiento con agentes alquilantes orales. Una alternativa válida en caso de haber recibido inducción con R-MPV (R-MTX-procarbazina-vincristina) y lograr una RC, es consolidar con 2 ciclos de HD-AraC, que demostró en un estudio retrospectivo SG y SLP prolongada, aún prescindiendo de RDT.

Tratamiento en pacientes no aptos a quimioterapia.
La RTCT primaria es una opción para pacientes no aptos a quimioterapia, con una SLP de 2 años del 30%. Se puede considerar tratamiento como única droga con temozolamida, ibrutinib, lenalidomida aún no aprobadas en nuestro país. Tratamiento paliativo con esteroides.

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.

Tratamiento en pacientes recaídos/refractarios
En este escenario el pronóstico es pobre, con una mediana de SG menor a 6 meses. No hay tratamiento estándar y la evidencia proviene en general de estudios pequeños y retrospectivos. Se sugiere tratamiento en el marco de un ensayo clínico si estuviera disponible.
Para los pacientes que tuvieron respuesta prolongada a HD-MTX (>24 m), el "re-challenge" con los esquemas propuestos en primera línea puede ser una opción, más aún en aquéllos que no recibieron tiotepa inicialmente.
En los pacientes refractarios o recaídos tempranos (<24 m), se sugiere esquemas con ifosfamida combinado con etopósido y rituximab (R-IE) (RC 38%- SG a 2 años 25%). Un pequeño estudio prospectivo más reciente (estudio TIER) evaluó esta combinación asociada a tiotepa, pero la tasa de respuestas fue similar y la duración de las mismas muy corta.
Para los pacientes quimiosensibles que alcanzan remisión se sugiere consolidar con TACPH o RTCT en caso de no ser elegibles a TACPH (ambas opciones en caso de no haberlo recibido previamente). El rol del trasplante alogénico de CPH es experimental, pero podría considerarse en los pacientes aptos que recaen luego de trasplante autólogo.
En los pacientes no aptos a quimioterapia o en los no respondedores, los tratamientos paliativos incluyen RTCT +/- temozolomida +/- rituximab.
Entre las nuevas moléculas en investigación, ensayos prospectivos pequeños y de rama única con ibrutinib, temsirolimus, lenalidomida y pomalidomida en monoterapia, coinciden en respuestas globales del 50-60% pero SLP muy cortas (2-6 meses). Reportes retrospectivos informan resultados similares con nivolumab. Si bien pequeños, algo más promisorios resultaron estudios fase I que evaluaron esquemas combinados de ibrutinib con quimioterapia. Ibrutinib secuenciado con rituximab + AD-MTX; ibrutinib combinado con temozolamida, etopósido, doxorrubicina liposomal, dexametasona y rituximab) permitió alcanzar respuestas globales > 80% y SLP mediana superior a 2 años, aunque con alta toxicidad.
Si bien aún no hay indicación de terapia con CAR-T en pacientes con linfoma con compromiso del SNC, datos de pequeños ensayos piloto y de la vida real muestran que es potencialmente efectiva y seguramente sea una opción terapéutica más explorada en el futuro cercano.



Algunas situaciones especiales

Linfoma Difuso de Células B grandes con compromiso sincrónico del SNC

Ver capítulo: Linfoma difuso de células B grandes, Linfoma B de alto grado NOS, Linfoma con reordenamientos de gen MYC y BCL2, sección tratamiento.

Recaída aislada en sistema nervioso central de un linfoma DCBG sistémico previo

Ver algoritmo de tratamiento de 1ra linea de LPSNC (Figura 1)

Linfoma primario de sistema nervioso central, variantes indolentes

La afección primaria del SNC por linfomas B de bajo grado es algo infrecuente, reconociéndose al linfoma de la zona marginal como el subtipo más frecuentemente diagnosticado. En el caso de este último es frecuente que se presente con afección dural. Otras histologías (linfoma folicular, linfoma de células del manto) son aún más infrecuentes.

El uso de bajas dosis de RDT (24 - 30 Gy) +/- resección quirurgica logran buenos resultados en presentaciones durales. En caso de localizaciones parenquimatosas o leptomeningeas, se combinaría quimioterapia sistémica + TIT.

Linfoma del compartimento vitreo y retina

El linfoma primario vitro retinal, es un subtipo de LPSNC que afecta primariamente el compartimento intraocular sin afección del parénquima encefálico. Representa alrededor del 15% de los casos de LPSNC y debe diferenciarse del compromiso sincrónico junto al SNC y de un compromiso secundario de un linfoma sistémico.

El compromiso en general es bilateral, siendo los síntomas iniciales disminución de la agudeza visual o fotopsias.

Los estudios diagnósticos específicos incluyen una evaluación oftalmológica con fondo de ojo, lámpara con hendidura y tomografía con OCT, siendo la evaluación citológica sobre el humor vitreo el gold standard. Se realizan estudios de CMF, PCR-RT para clonalidad mediante rearreglo de IgVH otros estudios que se pueden realizar.

El tratamiento local aislado, ya sea mediante la inyección de múltiples dosis intravitreas de metotrexate

(0.4 mg/0.1 ml) o mediante RDT, no ha mostrado reducir la incidencia de recaída en el SNC, sobre todo reservándose está última para control local de enfermedad.
La utilización de esquemas a base de HD-Mtx +/- rituximab se basa en estudios retrospectivos y heterogéneos, siendo combinada con tratamiento local (inyecciones con Mtx o RDT) con el doble objetivo de control local rápido y disminuir el riesgo de recaída.
En el ámbito de la recaida, el rescate con quimioterapia en altas dosis y consolidación con auto trasplante de médula ósea es una opción a considerar en pacientes jóvenes aptos. El uso de temozolamida, lenalidomida +/- rituximab o ibrutinib ha mostrado eficacia en estudios pequeños fase II.

Linfoma primario del sistema nervioso central en pacientes HIV positivos
Con respecto al tratamiento, en pacientes aptos físicamente, la combinación actual de terapia antirretroviral (HAART) + quimioterapia sistémica a base de altas dosis de metotrexato (≥3 gr/m2) y rescates de leucovorina +/- rituximab es factible y ha reemplazado el uso de radioterapia como tratamiento primario. Es de vital importancia un manejo adecuado de la terapia antirretroviral en concordancia con infectología, prestando especial atención en toxicidades acumulativas o interacciones farmacológicas. En pacientes no aptos para tratamiento a base de metotrexato, se podrían considerar otras opciones utilizadas en pacientes inmunocompetentes como la combinación de rituximab + temozolamida y HAART. El uso de radioterapia sigue siendo una indicación estándar en pacientes no aptos para quimioterapia o con intención paliativa.

Bibliografía

- Ferreri AJ. How I Treat primary CNS lymphoma. Blood. 2011; 118: 510-522.
- Hoang-Xuan K, Bessell E, BrombergJ 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;31:30613068.
- Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E et al. Whole brain radiotherapy or autologous stem cell transplantation as consolidation strategies after high dose methotrexate based chemoinmunotherapy 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..
- Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1870-1878. doi: 10.1038/s41375-022-01582-5. Epub 2022 May 13. PMID: 35562406.
- Illerhaus G, Ferreri AJM, Binder M, et al, Effects on Survival of Non-Myeloablative Chemoimmunotherapy Compared to High-Dose Chemotherapy Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (HDC-ASCT) As Consolidation Therapy in Patients with Primary CNS Lymphoma - Results of an International Randomized Phase III Trial (MATRix/IELSG43). Blood 2022; 140 (Supplement 2): LBA–3. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2022-171733
- Tatarczuch M, Paul E, Gilberston M,et al.. Excellent outcomes in older patients with primary CNS lymphoma treated with R-MPV/cytarabine without whole brain radiotherapy or autologous stem cell transplantation therapy. Leuk Lymphoma. 2021 Jan;62(1):112-117. doi: 10.1080/10428194.2020.1821007. Epub 2020 Sep 27. PMID: 32981406.

- Calimeri T, Steffanoni S, Gagliardi F, Chiara A, Ferreri AJM. How we treat primary central nervous system lymphoma. ESMO Open. 2021 Aug;6(4):100213. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100213. Epub 2021 Jul 13. Erratum in: ESMO Open. 2021 Dec;6(6):100326. PMID: 34271311; PMCID: PMC8287145.
- Alaggio R, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classfication of Haematolymphoid Tumors: Lymphoid Neoplasms. Rev Article. Leukemia. 2022; 36, 1720-1748.Campo E, et al. The International Consensus Clasiffication of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Commitee. Blood. 2022;140 (11): 1229-1253.
- Mappa S, Marturano E, Licata G et al. Salvage chemoimmunotherapy with rituximab, ifosfamide and etoposide (R-IE regimen) in patients with primary CNS lymphoma relapsed or refractoru to high dose methotrexate-based chemotherapy. Hematol Oncol 2013; 31: 143-150.
- Fox CP, Ali AS, McIlroy G et al. A phase 1/2 study of thiotepa-based immunochemotherapy in relapsed/refractory primary CNS lymphoma: the TIER trial. Blood Adv. 2021 Oct 26;5(20):4073-4082.
- Lionakis MS, Dunleavy K, Roschewski M, et al. Inhibition of B cell receptor signaling by ibrutinib in primary CNS lymphoma. Cancer Cell. 2017;31(6):833-843.e5.

Linfoma de Hodgkin



Abreviaturas

BV:	brentuximab vedotin
CPI:	Inhibidores de los puntos de control
EORTC:	*European Organization for Research and Treatment of Cancer*
GHSG:	German Hodgkin Study Group
IPS:	*International Prognostic Score*
LH:	linfoma de Hodgkin
LYRIC:	*Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria*
NCCN:	*National Comprehensive Cancer Network*
PET/TC:	tomografía por emisión de positrones
RC:	respuesta completa
RP:	respuesta parcial
TACPH:	trasplante autólogo de células precursoras hematopoyéticas

Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia linfoide B infrecuente que presenta dos picos de incidencia, uno mayoritario en adolescentes y adultos jóvenes (entre los 15 y 30 años) y uno menor en adultos mayores de 55 años. Debido a los avances continuos en la estratificación de riesgo y en el tratamiento adaptado al mismo, las tasas de supervivencia han mejorado siendo una enfermedad potencialmente curable en aproximadamente el 90% y 70% de los pacientes con estadíos tempranos y avanzados, respectivamente.

Diagnóstico

Es importante efectuar biopsia por escisión de ganglio, desaconsejando la punción aspiración, ya que las células tumorales constituyen una proporción minoritaria en el microambiente tumoral, en el cual pueden hallarse linfocitos reactivos, histiocitos, células plasmáticas, leucocitos neutrófilos y eosinófilos. El LH se divide en 2 subtipos histológicos: linfoma de Hodgkin clásico y linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular. En el primero la célula neoplásica se denomina célula de Reed Sternberg (RS), mientras que, en el predominio linfocítico nodular, célula L&H o *"pop corn"*. Estas difieren en su inmunofenotipo:

- Células de RS: En general son CD15+, CD30+ y PAX-5+ (débil), CD20-, CD3- y CD45-.
- Células L&H o *"pop corn"*: CD20+, CD1 +, CD45+, CD79a+, BCL6+, PAX-5+; CD3-, CD15-, CD30-

Según la composición del infiltrado celular (basándose fundamentalmente en la relación entre las células de RS y los linfocitos) se reconocen cuatro variantes histológicas del LH clásico (Tabla 1).

Tabla 1. Subtipos histológicos del linfoma Hodgkin según la clasificación de la OMS 2022.
*Según International Consensus Classification (ICC) 2022, linfoma B predominio linfocítico nodular.

Subtipo histológico		Frecuencia (%)
Clásico		95
Variantes	Esclerosis nodular	40-75
	Celularidad mixta	20-40
	Depleción linfocitaria	5-15
	Rico en linfocitos	5-15
Predominio linfocítico nodular*		5

Estudios al diagnóstico y estadificación:

No difieren a los realizados en otros linfomas (ver capítulo LDCGB), pero cabe destacar ciertos puntos relevantes en esta entidad:

- Se recomienda un PET/TC basal ya que, comparado con una TAC, mejora la estadificación, resultando en un cambio del estadío en un 15 a 20% de los casos (que determina una variación de tratamiento en un

10% de los casos). En caso de no poder acceder al mismo, la estadificación se deberá hacer con TAC de cuello, 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 son estadificados con PET/TC y no tienen lesiones hipermetabólicas focales en médula.
- Considerar preservación de la fertilidad.

Factores pronósticos

Tabla 2. Factores de riesgo desfavorable para enfermedad localizada. (Estadíos I y II)

Factores de riesgo	GHSG	EORTC	NCCN
Masa voluminosa en mediastino	≥ 1/3 *	≥ 0.35	> 1/3
Enfermedad extraganglionar	Sí*	No	Sí
Áreas nodales	≥ 3	≥ 4	≥ 3
VSG	≥ 50 o ≥ 30 (con sínt. B)	≥ 50 o ≥ 30 (con sínt. B)	≥ 50
Síntomas B	No	No	Sí
Enfermedad voluminosa	No	No	> 10 cm
Edad	No	≥ 50 años	No

GHSG German Hodgkin Study Group, EORTC. European Organization for Research and Treatment of Cancer, *NCCN National Comprehensive Cancer Network.* *Según el GHSG los pacientes con estadío IIB y masa abultada en mediastino o enfermedad extraganglionar se consideran estadío avanzado.

Factores de riesgo desfavorable para estadíos avanzados (Índice de Hasenclever)
(Estadíos III y IV)

IPS (International Prognostic Score)
- Albúmina < 4 gr/dL\
- Hemoglobina < 10,5 g/dL
- Sexo masculino
- Edad ≥ 45 años
- Estadío IV
- Leucocitosis ≥ 15.000/mm³
- Linfocitopenia (< 8% de los glóbulos blancos en el recuento diferencial o de 600/mm3 en cifras absolutas)

Tratamiento de primera línea
Todos los pacientes con LH deben ser tratados.

Estadíos localizados (I-II)
Tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia (RT); éste se puede adaptar según la respuesta evidenciada por PET con el objetivo de reducir la toxicidad asociada a la RT. En caso de no contar con PET, siempre documentar respuesta con tomografía (evaluación interina y/o a fin de tratamiento previo a proceder a eventual consolidación o seguimiento de paciente en remisión).

Estadíos localizados sin factores de riesgo desfavorable
- ABVD x 2 + RT (20 Gy) en campo comprometido. (Estudio HD10 GHSG)
- ABVD x 2 → PET negativo (Deauville 1-2) → ABVD x 2* (Estudio FIL H10)
  → ABVD x 1 + RT (Estudio FIL H10)
- ABVD x 3 → PET negativo (Deauville 1-2) → fin de tratamiento (Estudio RAPID y GATLA LH05) o RT consolidación (RAPID)

Estadíos localizados con factores de riesgo desfavorable
- ABVD x 4 + RT (30 Gy) en campo comprometido
- ABVD x 6
- ABVD x 2 → PET negativo (Deauville 1-3) → AVD x 4 (Estudio RATHL)
- ABVD x 2 → PET negativo (Deauville 1-3) → ABVD x 4* (Estudio FIL H10)
  → ABVD x 2 + RT (Estudio FIL H10)
- ABVD x 3 → PET negativo (Deauville 1-2) → fin de tratamiento (GATLA LH05)

*La omisión de la RT en pacientes con un PET negativo es aún objeto de discusión, dado que podría aumentar la tasa de recaídas en un 4-6%, sin diferencias en la sobrevida global. Sería factible asumir este riesgo con la intención de disminuir el número de pacientes irradiados, lo que podría traducirse en menores complicaciones a largo plazo.

⚠Conducta en casos de PET interino positivo:
- RATHL: continuar con ABVD x 4
- FIL H10: escalar a BEACOPP x 2 + RT (30 Gy)
- GATLA LH05: continuar con ABVD x 3 + RT (30 Gy)

Estadíos avanzados (III-IV)
1. ABVD x 6
2. ABVD x 2 → PET neg (Deauville 1-3) → AVD x 4 (Estudio RATHL)
3. ABVD x 3 → PET neg (Deauville 1-2) → fin de tratamiento (GATLA LH05)
4. Brentuximab Vedotin + AVD x 6 (Estudio ECHELON-1)
5. BEACOPP x 2 → PET neg (Deauville 1-2) → BEACOPP x 2 (Estudio HD18)
6. BEACOPP x 2 → PET neg (Deauville 1-2) → ABVD x 4 (Estudio AHL2011)

Comentarios:
- En caso de no contar con PET, siempre se debe evaluar la respuesta al tratamiento (interino y fin de tratamiento) con tomografía.
- BEACOPP poco utilizado en nuestro medio por mayor toxicidad en comparación con ABVD, sin diferencias en sobrevida global a largo plazo.
- El uso de brentuximab vedotin asociado con AVD se encuentra aprobado solamente en estadíos avanzados; de acuerdo con el análisis de subgrupos los pacientes que más podrían beneficiarse de este protocolo serían aquellos menores de 60 años con estadío IV, compromiso extranodal y/o un IPS > 4. Este protocolo no se adapta a un resultado de PET interino y siempre debe indicarse profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias granulocíticas.

⚠ Conducta en casos de PET positivo (Deauville 3-4):
- Rotar a esquema de 2 línea
- Escalar a BEACOPP (o completar 6 ciclos en caso de iniciar con dicho esquema)
- GATLA: ABVD x 3 + RT en zonas hipermetabólicas en PET interino.

⚠ Pacientes con PET índice de Deauville 5 se consideran refractarios; se sugiere cambio a estrategia terapéutica de rescate.

Evaluación de la respuesta y seguimiento
Evaluación de fin de tratamiento con PET a las 3 - 4 semanas de finalizada la quimioterapia, aguardar 3 meses post RT. Utilizar TAC si no hay disponibilidad de PET.

Seguimiento de estos pacientes con examen físico y laboratorio completo cada 3-4 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)
Aproximadamente un 5 a 10% de los pacientes es refractario al tratamiento inicial y un 10-30% recaen luego de lograr una primera remisión completa (RC). La enfermedad refractaria primaria, la recaída en los 12 meses luego de finalizado el tratamiento, el estadío avanzado y un mal estado funcional, confieren un pronóstico particularmente malo. Se recomienda la confirmación histológica en todos los casos de recaída y también, de ser posible, en los casos de refractariedad (especialmente en aquéllos con presentación inusual). El tratamiento estándar consiste en un esquema de rescate, seguido de altas dosis de QT y trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH). El objetivo de la terapia de segunda línea es lograr un PET negativo previo al TACPH, ya que se asocia con una mejor sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) que en los casos que no lo consiguen (SLP 62% y SG 66% vs SLP 17% y SG 23%, respectivamente). Sin embargo, un grupo de pacientes no son elegibles para TACPH o tienen una pobre respuesta a la quimioterapia de salvataje, que impide que accedan al mismo en esta instancia. Nuevos agentes como BV y los inhibidores de puntos de control ("check point inhibitors", CPI) permiten obtener muy buenos resultados en pacientes con LH R/R, lo cual ha conducido a su utilización en etapas más tempranas de su tratamiento, provocando un cambio de paradigma en la estrategia terapéutica de estos pacientes.

Opciones terapéuticas
1. Quimioterapia convencional + TACPH: Esta estrategia permite rescatar y curar hasta un 50% de los pacientes.
2. Brentuximab vedotin: anticuerpo monoclonal anti CD30 aprobado por ANMAT en pacientes recaídos o refractarios a 1 línea de tratamiento. Aunque el BV alcance tasas de respuestas globales cercanas al 70%, el porcentaje de RC es subóptimo (aprox. 35%). Es por ello que se han evaluado esquemas con BV + quimioterapia secuencial o concomitantes (Ej. BV-bendamustina, BV-ICE, BV-DHAP, BV-ESHAP) que han mejorado las tasas de RC (70-80%) a expensas de mayor toxicidad predominantemente hematológica. Estas combinaciones podrían evaluarse en este contexto en pacientes aptos.
3. Inhibidores de puntos de control (*"check point inhibitors"*- CPI). Inmunoterapia:
   Son IgG4 humanizadas que bloquean el eje PD1/PDL1 restaurando así la actividad del sistema inmune.

En los estudios pivotales fase II (nivolumab: pacientes recaídos post TACPH, pembrolizumab: pacientes recaídos post TACPH o no candidatos a TACPH recaídos post BV) se observaron tasa de RG cercanas al 70% y de RC de aproximadamente el 20-30%, con SLP sostenidas. No hay recomendación a favor de un anti PD1 sobre el otro. Algunos pacientes han de no responder a esquemas de rescate con BV o, inclusive, ya han recibido BV en la primera línea de tratamiento, siendo de utilidad el uso de esta estrategia en dichos contextos. El tratamiento se administra hasta toxicidad o progresión de la enfermedad. Es tema de discusión el rol del trasplante de precursores hematopoyéticos en pacientes que alcanzan RC bajo inmunoterapia, se sugiere evaluar en cada caso junto al centro de trasplante. Bajo estos tratamientos, los hallazgos por imágenes que sugieran enfermedad progresiva (PD) sin deterioro clínico pueden representar en cambio un *"flare"* o pseudoprogresión, por lo que se añadió el término "respuesta indeterminada" a la clasificación de Lugano para tratar dichas lesiones hasta que se confirmara o no como verdadera progresión de la enfermedad. Los *Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria* (LYRIC) representan una adaptación de la clasificación de Lugano para la evaluación del linfoma después del tratamiento inmunitario.

3a. Pembrolizumab: aprobado por ANMAT para pacientes recaídos o refractarios a al menos 2 líneas de tratamiento.

3b. Nivolumab: aprobado por ANMAT para pacientes recaídos post-TACPH

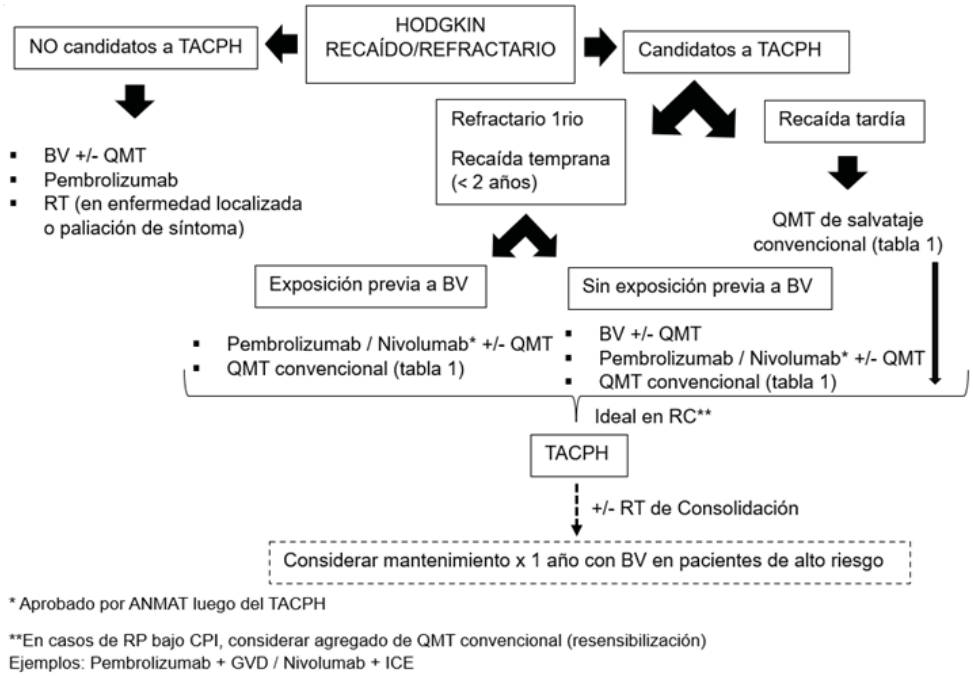
Quimioterapias de segunda línea por orden alfabético

- DHAP (dexametasona, cisplatino, altas dosis de citarabina)
- ESHAP (etopósido, metilprednisolona, altas dosis de citarabina, cisplatino)
- BEGEV (Gemcitabina/bendamustina/vinorelbine)
- GVD (gemcitabina, vinorelbine, doxorrubicina liposomal)
- ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido)
- IGEV (ifosfamida, gemcitabina, vinorelbine)

Consolidación con brentuximab vedotin post-TACPH

La administración de BV (16 ciclos en su dosis habitual) post TACPH ha demostrado mejorar la SLP en pacientes con alto riesgo de recaída (Estudio AETHERA). El mayor beneficio se observó en pacientes con ≥ 2 factores de mal pronóstico: recaída dentro de los primeros 12 meses o refractariedad a la 1° línea, respuesta parcial o enfermedad estable luego del último tratamiento, enfermedad extraganglionar, síntomas B, necesidad de más de una línea de rescate

Figura 1. Linfoma de Hodgkin recaído/refractario: algoritmo terapéutico propuesto.



Linfoma Hodgkin a predominio linfocítico nodular (LHPLN)

Tiene características que difieren del LH clásico:
- afecta con mayor frecuencia a pacientes de sexo masculino
- presentación asintomática con enfermedad localizada en la mayoría de los casos
- habitualmente curso indolente
- menor compromiso mediastinal

Si bien la mayoría de los pacientes evoluciona favorablemente con remisiones prolongadas, algunos pueden presentar recaídas tardías (15-30%) o transformación a un linfoma no Hodgkin B agresivo (7 a 12% a 10 años).
La estadificación, el uso del PET y la evaluación de los factores de riesgo es similar que en el LH clásico.

Tratamiento

1. Estadío IA sin factores de riesgo desfavorable
   - RT en campo comprometido (RT CC) 30-36 Gy
   - Estadío "0" (por biopsia escisional total de lesión única) Vigilancia activa en caso de contraindicación para RT
   - ABVD x 2 (± rituximab) + RT 20 Gy
   - Rituximab monoterapia (4 dosis semanales)
2. Estadío IIA sin factores de riesgo desfavorable
   - RT campo comprometido
   - ABVD x 2 (± rituximab) + RT CC 20 Gy
3. Estadíos I/IIA con ≥ 1 factor de riesgo y estadíos I/IIB sin masa voluminosa ni compromiso extranodal
   - ABVD x 4 (± rituximab) + RT CC 30 Gy
   - R-CHOP x 4 + RT CC 30 Gy
4. Estadío II B con masa voluminosa o compromiso extranodal, estadíos III y IV
   - ABVD X 6 (± rituximab) ± RT CC 30 Gy
   - R-CHOP x 6 ± RT CC 30 Gy
   - R en monoterapia

Tratamiento del LHPLN en recaída

En todos los casos se debe realizar nueva biopsia para descartar transformación histológica.

Confirmado el diagnóstico de LHPLN, la mayoría de los pacientes pueden ser tratados con estrategias no intensivas. No existe un tratamiento estándar.

- Pacientes con recaída tardía, baja carga tumoral, curso clínico indolente: rituximab monoterapia, RT sola, QT convencional (ABVD, CHOP) ± rituximab ± RT.
- Pacientes con recaída temprana < 2 años, compromiso de médula ósea o hepático, curso clínico agresivo: altas dosis de QT y TACPH (especialmente si habían recibido QT en 1ª línea).

En los pacientes con transformación a linfoma no Hodgkin B agresivo las opciones incluyen R-CHOP o altas dosis de QT y TACPH.

Bibliografía

- Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2010;363: 640–652.
- André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol. 2017;35: 1786–1794.
- Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015;372: 1598–1607.
- Pavlovsky A, Fernandez I, Kurgansky N, Prates V, Zoppegno L, Negri P, et al. PET-adapted therapy after three cycles of ABVD for all stages of Hodgkin lymphoma: results of the GATLA LH-05 trial. Br J Haematol. 2019;185: 865–873.
- Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2016;374: 2419–2429.
- Ansell SM, Radford J, Connors JM, Długosz-Danecka M, Kim W-S, Gallamini A, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2022;387: 310–320.
- Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Lohri A, Greil R, Eichenauer DA, 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. 2017;390: 2790–2802.
- Casasnovas R-O, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol. 2019;20: 202–215.
- Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2012;30: 2183–2189.
- van Kampen RJW, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant J-P, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. J Clin Oncol. 2011;29: 1342–1348.
- Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. Blood. 2018;132: 2639–2642.
- Garcia-Sanz R, Sureda A, Alonso-Alvarez S, Gonzalez AP, Rodriguez A, Salar A, 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). Blood. 2015;126: 582–582.
- Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2017;35:

2125–2132.
- Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M, von Tresckow B, Böll B, Behringer K, et al. Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol. 2015;33: 2857–2862.
- Takiar R, Karimi Y. Novel Salvage Therapy Options for Initial Treatment of Relapsed/Refractory Classical Hodgkin's Lymphoma: So Many Options, How to Choose? Cancers . 2022;14. doi:10.3390/cancers14143526

Linfomas no Hodgkin T periféricos

Abreviaturas:

PTCL:	linfoma de células T periférica, NOS
LFH:	linfomas nodales de células T con fenotipo folicular *helper*
LTAI:	linfoma T angioinmunoblástico
LTH-F:	linfoma de células T folicular
LTHF-NOS:	linfoma nodal de células T con fenotipo folicular, NOS
LCGA:	linfoma de células grandes anaplásico
i-LCGA:	linfoma de células grandes anaplásico asociado a implante mamario
TACPH :	trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas
TALO:	trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas
VEB:	virus Epstein Barr
RC:	remisión completa

Introducción

La incidencia de los linfomas T periféricos presenta marcadas diferencias regionales. En el mundo occidental representan el 15 % del total de los linfomas no Hodgkin, mientras que la frecuencia en países asiáticos es mucho mayor (alrededor del 30 %).

Globalmente suelen presentarse en estadíos 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.

Tabla 1. Cuadro de clasificación comparativo

WHO 2017	ICC 2022	WHO 2022	Información molecular
Linfoma T periférico NOS	Linfoma T periférico NOS	Linfoma T periférico NOS	GATA3 y TBX21
No incluido	Linfoma de células T/NK nodal primario VEB+*	Linfoma células T y NK nodal VEB+*	
Linfoma de células grandes anaplásico ALK positivo ALK negativo	Linfoma de células grandes anaplásico ALK positivo ALK negativo DUSP22 (+/-)	Linfoma de células grandes anaplásico ALK positivo ALK negativo	En ALK negativo realizar FISH (según disponibilidad): DUSP22 TP63R
Linfoma nodal de células T con fenotipo folicular helper	Linfoma de células T con fenotipo folicular helper	Linfoma nodal de células T con fenotipo folicular helper	Si disponibilidad realizar: TET2 DNMT3A IDH2 RHOA
Linfoma de células T angioinmunoblástico	Linfoma de células T con fenotipo folicular helper tipo angioinmunoblástico	Linfoma nodal de células T con fenotipo folicular helper tipo angioinmunoblástico	
Linfoma nodal de células T periférico con fenotipo folicular helper	Linfoma de células T con fenotipo folicular helper NOS	Linfoma nodal de células T periférico con fenotipo folicular helper NOS	
Linfoma folicular de células T	Linfoma de células T con fenotipo folicular helper tipo folicular	Linfoma nodal de células T con fenotipo folicular helper tipo folicular	

No incluido previamente	No incluido	Tumores tipo lesiones con predominio de células T*: Enfermedad Kikuchi-Fujimot Proliferación T linfoblástica indolente Síndrome linfoproliferativo autoinmune.	
Leucemia de células maduras T y NK: Leucemia prolinfocítica T Leucemia linfocítica de células T grandes granulares Desórdenes linfoproliferativos crónicos de células NK Leucemia linfoma de células T Síndrome de Sézary Leucemia agresiva de células NK Linfoma de células T primarios cutáneos: No incluida previamente Linfoma de células T subcutáneo símil paniculitis Micosis fungoides 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	Leucemia de células maduras T y NK: Sin cambios Sin cambios Desórdenes linfoproliferativos crónicos de células NK Sin cambios Sin cambios Sin cambios Linfoma de células T primarios cutáneos: No incluido Sin cambios Sin cambios Sin cambios Sin cambios Sin cambios Sin cambios Sin cambios Desorden linfoproliferativo de células T primario cutáneo acral CD8+ Sin cambios	Leucemia de células maduras T y NK: Sin cambios Leucemia de linfocitos T grandes granulares Leucemia linfocítica de células NK grandes granulares Sin cambios Sin cambios Sin cambios Linfoma de células T primarios cutáneos: Linfoma de celulas T periferico primario cutáneo NOS * Sin cambios Sin cambios Sin cambios Sin cambios Sin cambios Sin cambios { Sin cambios Desorden linfoproliferativo de células T primario cutáneo acral CD8+ Sin cambios	
Linfoma de células T asociado a enteropatía No incluido Linfoma de células T intestinal monomórfico epiteliotrópico Desórdenes linfoproliferativos indolentes de células T del tracto gastrointestinal No incluido Linfoma intestinal de células T NOS	Sin cambios Enfermedad celiaca refractaria tipo II Desórdenes linfoproliferativos indolentes de células T clonales del tracto gastrointestinal No incluido Sin cambios	Sin cambios No incluido Linfoma indolente de células T del tracto gastrointestinal Desórdenes linfoproliferativos indolentes de células NK del tracto gastrointestinal* Sin cambios	

Linfoma de células T hepato-esplénico	Sin cambios	Sin cambios	
Linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal No incluido	Linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal Linfoma primario nodal de células NK/T VEB+	Linfoma extranodal de células NK/T Linfoma nodal de células NK/T VEB+ *	
Desórdenes linfoproliferativos Hydroa vacciniforme símil Linfoma de células T sistémico de la infancia VEB+ Infección crónica activa por VEB de tipo células T y NK, forma sistemática Alergia severa por picadura de mosquito No incluido	Desórdenes linfoproliferativos Hydroa vacciniforme: Clásico y sistémico Sin cambios Sin cambios Sin cambios Desórdenes linfoproliferativos de la infancia de células T y NK VEB+	Desórdenes linfoproliferativos Hydroa vacciniforme Sin cambios Enfermedad sistémica crónica activa por VEB Sin cambios No incluido	

*No incluidos en clasificación previa de WHO.
Itálica: Entidades provisionales.

A continuación se revisarán los aspectos diagnósticos y terapéuticos sólo de los linfomas T periféricos de células maduras predominantemente nodales.

A. Linfoma de células T periférico, NOS

Características Clínicas

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 los linfomas T periféricos. Frecuentemente presentan compromiso nodal y/o extranodal siendo entre estos últimos la piel y el tracto gastrointestinal los sitios más afectados. Suele ser una enfermedad diseminada al momento del diagnóstico, puede cursar con eosinofilia, prurito y síndrome hemofagocítico.

Se comportan como linfomas agresivos, que, si bien muestran respuesta inicial al tratamiento de primera línea, resulta frecuente la progresión, mostrando sobrevida a 5 años del 32%.

Histopatología

Este linfoma sigue siendo un diagnóstico de exclusión, por lo cual el diagnóstico de los otros linfomas T debe ser ajustado a los parámetros referidos en las publicaciones.

La morfología es variable y el patrón de infiltración difuso es el más frecuente. Las células neoplásicas pueden ser pequeñas, medianas, grandes y ocasionalmente sternbergoides. Frecuentemente con citoplasma claro, núcleos irregulares con nucléolo y en ocasiones atipía sutil. Suele observarse hiperplasia de vénulas post capilares y fondo inflamatorio.

Hay variantes morfológicas como la variante linfoepitelioide (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.

Características inmunofenotipicas

La expresión fenotípica es variable y junto con la expresión de CD3, podemos encontrar 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 (βF1). Ki67 elevado.

Se han identificado dos subgrupos moleculares, PTCL-TBX21 y PTCL-GATA3, (asociado a peor pronóstico) con posibles determinaciones por inmunomarcación, aunque la determinación de dichos grupos no se

incorpora aún de forma rutinaria en el diagnóstico clínico.

B. Linfomas nodales de células T con fenotipo folicular *helper* (FH)
Dentro de esta categoría existen diferentes entidades clínico-patológicas, como el linfoma T angioinmunoblástico, el linfoma de células T Helper folicular y el linfoma nodal de células T con fenotipo folicular *helper* no específico (NOS). La célula de origen es el LTH CD4+.
Las células neoplásicas expresan marcadores tales como PD1, ICOS, CXCL3, CD10, BCL6, CXCR5, SAP, C-MAF, CD200; siendo los primeros 5 los más disponibles para el diagnóstico.

B.1 Linfoma T angioinmunoblástico (LTAI):
Segundo en frecuencia de los linfomas T. Predomina en adultos mayores. Presenta gran heterogeneidad histopatológica por lo cual pueden ser frecuentes los errores diagnósticos. Clínicamente se caracteriza por adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia 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, trombocitopenia inmune, enfermedad tiroidea, neuropatía, etc.), motivo por el cual suelen confundirse con enfermedades reumatológicas y retrasar el diagnóstico.
Existe 75% asociación con VEB. La sobrevida libre de eventos y sobrevida global a 5 años es del 29% y 33% respectivamente.

Histopatología
Características morfológicas
Borramiento parcial o completo de la histoarquitectura por un infiltrado polimorfo con extensión perigan-glionar frecuente, los senos corticales periféricos se hallan respetados. Se describen tres patrones de crecimiento que pueden ser progresivos y hallarse superpuestos.
El patrón 1, es el más frecuente y se hallan folículos hiperplásicos con centros germinales grandes, reactivos y a menudo, zonas del manto mal definidas. Las células T neoplásicas son discretas. Se requiere IHQ para resaltar la distribución perifolicular de las células T neoplásicas, que permean desde el borde del centro del folículo hacia el área perifolicular. La paracortical muestra proliferación de vénulas de endotelio alto y un infiltrado polimorfo, en gran parte desprovisto de células neoplásicas
Los dos patrones restantes progresan a involución folicular y reemplazo total de la histoarquitectura.
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. La progresión a un linfoma compuesto o recaer como un LDCGB se liga a la presencia de blastos B VEB+.

Características inmunofenotipicas:
El fenotipo T *helper* folicular conlleva la expresión de CD4 y CD2+, CD3+, CD5+ y puede haber numerosos linfocitos reactivos TCD8+. Las células tumorales expresan en cantidad e intensidad variables Las células neoplásicas expresan PD1, ICOS, CXCL3, CD10, BCL6. 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.

B2. Linfoma de células T folicular (LTH-F)
B3. Linfoma nodal de células T con fenotipo folicular, NOS (LTHF-NOS)

Estos dos grupos de Linfomas presentan características similares al angioinmunoblástico.
Están relacionados con fenómenos autoinmune, hipergammaglobulinemia, compromiso de piel y bazo y su diferenciación es básicamente histopatológica.

Histopatología

Los LTH-F y LTHF-NOS representan linfomas menos estudiados por su baja frecuencia.

Los LTH-F presentan un patrón nodular o llamado folicular, las células T neoplásicas de tamaño mediano y citoplasma claro forman nódulos definidos rodeados por zonas de manto atenuadas. Pueden coexistir ambos patrones, siendo el LTHF-NOS rico en células tumorales de mediano a gran tamaño y ambos sin presencia de vénulas epiteliodes, ni proliferación de células foliculares dendríticas.

El inmunofenotipo de ambos incluye al marcador CD4 en primera instancia para definir al que se suman marcadores de LTH como PD1, ICOS, CXCL13, CD10 y BCL6. A su vez muestran mutaciones con perfiles similares a los del angioinmunoblástico.

C. Linfoma de células grandes anaplásico (LCGA)

Representan el 12% de los linfomas T y se clasifican según la expresión de la proteína ALK.

C1. Linfoma de células grandes anaplásico ALK positivo

Ocurre en jóvenes (mediana de edad 30 años). Más frecuente en varones. El 75% de los pacientes debutan con síntomas B y en estadíos avanzados. Presenta compromiso ganglionar y extraganglionar en un 50 a 80% (piel, hueso, partes blandas, pulmón, médula ósea e hígado). Se asocia a mejor pronóstico que los ALK negativos. Los síntomas B, el IPI alto, la variante de células pequeñas, positividad de CD56, el compromiso mediastinal, cutáneo y visceral confiere peor pronóstico, independientemente del ALK.

Histopatología

Características morfológicas

La variante clásica es la más frecuente y se halla constituida grupos cohesivos de células grandes atípicas, CD30+, con abundante citoplasma y núcleos pleomórficos

El patrón de crecimiento es variable pudiendo presentarse como paracortical, sinusoidal, perifolicular, intravascular y difuso.

Las morfologías celulares características son "células *hallmark*" (células grandes con núcleos excéntricos arriñonados) o "en *donut*", rodeando un área de Golgi eosinófila

Además de la clásica y dependiendo de la constitución morfológica y la ubicación de las células, se describen variantes de células pequeñas (patrón de crecimiento perivascular); linfohistiocítica; tipo linfoma de Hodgkin (variante esclerosis nodular); fondo rico en neutrófilos; con células gigantes; con células "en anillo de sello" y sarcomatoide.

Características inmunofenotipicas

Las células grandes expresan CD30 en la membrana y el área del Golgi.

Son por definición ALK+ con patrón citoplasmático, nuclear o mixto, la expresión se debe en su mayoría a la t(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. El CD3 está 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.

C2. Linfoma de células grandes anaplásico ALK negativo

Existen formas cutáneas, sistémicas y asociadas a prótesis.

C2a. Formas sistémicas

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.

Clásicamente eran considerados de peor pronóstico comparados con ALK positivos. Sin embargo, actualmente la firma molecular define subtipos con diferente pronóstico.

Histopatología
Morfológicamente 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 y gránulos citotóxicos, 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.

C2b. 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 a los ganglios locorregionales. El compromiso nodal distal se observa solo en el 10% de los casos. Es de curso indolente y puede tener remisiones espontáneas.

C2c. Formas asociadas a implantes:
Linfoma de células grandes anaplásico asociado a implante mamario (i-LCGA).
Es una entidad muy poco frecuente que se origina alrededor del implante, generalmente en prótesis texturadas. 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.
En el 60-90% de los casos se presenta como una 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. Tanto por citometría de flujo como por estudio histopatológico se realiza la búsqueda de CD30 y por IHQ la expresión de ALK que debe ser negativa .En el 10-35% desarrolla masa tumoral palpable. Otras presentaciones menos frecuentes son agrandamiento mamario, eritema cutáneo, linfadenopatía regional.
Se reconocen dos formas de presentación:

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 estadíos 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

Score IPI
Factores de riesgo: • Edad > 60 años • Performance status: ECOG ≥ 2 • Estadío Ann Arbor ≥ 3 • Compromiso extranodal > 1 sitio • LDH > x 1 del valor normal
Categorías de riesgo: • Bajo: 0 o 1 factores de riesgo • Intermedio bajo: 2 factores de riesgo • Intermedio alto: 3 factores de riesgo • Alto: 4 o 5 factores de riesgo
SG y SLP a 5 años: • Bajo: 73% y 70% • Intermedio bajo: 51% y 50% • Intermedio alto: 43% y 49% • Alto: 26% y 40%

NEJM, 1993

Score PIT
Factores de riesgo: • Edad > 60 años • Performance status: ECOG ≥ 2 • LDH > x 1 del valor normal • Infiltración de médula ósea
Categorías de riesgo: • Bajo: Sin factores de riesgo • Intermedio bajo: 1 factor de riesgo • Intermedio alto: 2 factores de riesgo • Alto: 3 o 4 factores de riesgo
SG a 5 años: • Bajo: 62.3% • Intermedio bajo: 52.9% • Intermedio alto: 32.9% • Alto: 18.3%

Gallamini, Blood 2004

Estratificación de riesgo según grupo internacional de linfoma de células T periférico
Factores de riesgo: • Albúmina sérica < 35 gr/l • Estado funcional: ECOG ≥ 2 • Estadío Ann Arbor ≥ 3 • Recuento absoluto de neutrófilos < 6.5 x 10^9/l

Categorías de riesgo: • Bajo: sin factores de riesgo • Intermedio: 1 o 2 factores de riesgo • Alto: 3 o 4 factores de riesgo
SG y SLP a 5 años (p< 0,001): • Bajo: 69% y 52% • Intermedio: 31% y 22% • Alto: 8% y 7%

(Federico Massimo. Br j Haematol. 2018)

Tratamiento

• *Linfomas T periféricos no especificados (T-NOS), angioinmunoblásticos y anaplásicos.*

Mostraron respuestas insuficientes y de corta duración con los esquemas quimioterápicos convencionales. Para estos linfomas el tratamiento con CHOP ha sido clásicamente considerado el estándar. Se obtienen remisiones completas en el 50% de los casos, con tasas de sobrevida a 5 años de 25 al 45%, existiendo diferencias entre pacientes con IPI de bajo y alto riesgo (64% vs 22%).

Alternativas al esquema CHOP:

- CHOEP: el beneficio fue más evidente en los linfomas a células grandes anaplásico ALK+ y en pacientes jóvenes. Este régimen mostró una tendencia a mejorar la SLE y SG a 3 años, 76% y 90% respectivamente).
- BV-CHP: el estudio randomizado fase 3 ECHELON 2, comparó CHOP vs brentuximab vedotin + CHP (ciclofosfamida, doxorrubicina y corticoides en las mismas dosis del CHOP), en la primera línea de tratamiento de linfomas T periféricos CD30+. En la actualización del año 2022, este estudio presenta una mediana de seguimiento de 47.6 meses. La SLP a 5 años fue de 51.4% (BV-CHP) vs 43.0% (CHOP) (hr= 0.70; 95%CI: 0.53-0.91) y la SG a 5 años fue de 70.1% (BV-CHP) vs versus 61.0% (CHOP) (hr = 0.72; 95% CI: 0.53-0.99). Ambos SLP y SG fueron consistentes en el análisis de subgrupos. 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.
- Otros esquemas: CHOP14, ACVBP, CHOP seguido de ICE o IVE, HyperCVAD, EPOC y DA-EPOCH.

• *Linfomas extranodales NK/T de tipo nasal.*

Se tratan según el estadío y riesgo. Presentan altos niveles de glicoproteína p, lo que les confiere resistencia a los esquemas basados en antraciclinas, por lo que deberían no usarse.

Pacientes en estadíos tempranos y de bajo riesgo (EI-II) tendrían indicación de RDT local (54Gy). Aquéllos con estadíos más avanzados o de alto riesgo se benefician de quimio radioterapia. RDT+DeVIC x 3 ciclos mostró tasas de respuesta globales del 81% y SG a 2 años de 78%.

Los esquemas basados en L-asparaginasa demuestran los mejores resultados en tasas de respuesta global y SG, pero con altas tasas de toxicidad a predominio de neutropenia. Un estudio demostró que los pacientes que realizan esquema SMILE, como primera línea + TACPH, obtienen tasas de respuestas globales de 86% y SG a un año de 55%.

• *Linfomas de células T asociado a enteropatía.*

Por lo general se presentan con estado funcional regular, debido problemas de malabsorción o postoperatorios complejos, con re intervenciones por perforaciones intestinales. Los pacientes que logran tolerar poliquimioterapia intensiva logran buenos resultados con el protocolo Newcastle, IVE-MTX +TACPH, con tasas de respuesta globales de 69% y SG a 5 años de 60%.

Rol del TACPH

Dado el mal pronóstico global de los linfomas T periféricos con la quimioterapia convencional, algunos autores proponen la consolidación con altas dosis de quimioterapia (TACPH) una vez alcanzada la remisión completa con el tratamiento de primera línea. En un trabajo del 2020 que analiza 62 publicaciones, centrado en seis estudios prospectivos fase 2 y el registro COMPLETE, recomiendan considerar TACHP en RC1 en AITL y PTCL-NOS, así como se considera "razonable" en ALCL ALK– con rearreglo DUSP22 negativo y

ALK positivo de alto riesgo (recomendación nivel II grado C).
Respecto de los pacientes tratados en primera línea con Bv-CHP, un análisis exploratorio del ECHELON 2 no programado, presentado por Savage et al en ASH 2019, que excluyó los pacientes ALK+, demostró beneficio en la SLP en el grupo consolidado con TACPH (HR 0.38 0.18-0.82 a).

Rol del TALO
El trasplante alogénico podría ser una opción como consolidación en primera línea en LT hepatoesplénico. En los restantes escenarios, el TALO se reserva para pacientes jóvenes recaídos post TACPH que alcanzan una nueva RC y cuenten con donante histoidéntico (recomendación nivel II grado C).
Profilaxis del SNC
Se recomienda utilizar los mismos parámetros descritos para la valoración de riesgo de pacientes con diagnóstico de LDCGB.
Linfoma T recaídos y refractarios
Los regímenes que incluyen platino o etopósido han sido sugeridos en primera recaída con tasas de respuesta. entre 50% y 70%. Se puede considerar el uso de esquemas que incluyan gemcitabine o bendamustina.

Linfoma T recaídos y refractarios
Los regímenes que incluyen platino o etopósido han sido sugeridos en primera recaída con tasas de respuesta. entre 50% y 70%. Se puede considerar el uso de esquemas que incluyan gemcitabine o bendamustina.

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
Aprobado 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 sobrevida libre de progresión media de 14.6 meses, independiente del status ALK.

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. El estudio BELIEF que evaluó el belinostat reporta los resultados de 120 pacientes en progresión luego de 1 o más líneas de terapia. La dosis es de 1000 mg/m2 los días 1 al 5 de cada 21 días. La tasa de respuestas globales fue de 25.8%, incluyendo 10.8% de remisiones completas (en el análisis de subtipos se observó una TRG de 45,5% 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 (combinación no aprobada en nuestro país).

Pralatrexate (agente no disponible en nuestro país)
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 inclusivo 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.

Lenalidomida (Indicación no aprobada en nuestro país)

Utilizada en casos aislados de linfomas angioinmunoblásticos.

Ciclosporina
Existen publicaciones de su uso 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.

Crizotinib (Indicación no aprobada en nuestro país)
Inhibidor de ALK. Se han obtenido respuestas prolongadas en pacientes niños y jóvenes con LNT-ALK+ recaídos a más de 2 líneas, con una dosis de 250 mg dos veces al día, se obtuvieron TRG de 83%y 58% de RC.
Los agentes mencionados anteriormente han sido utilizados en combinación con esquema de quimioterapia en primera línea o ulterior, en estudios de fase II. También fueron descriptos dobletes y tripletes de nuevos agentes en pacientes recaídos. (combinaciones no aprobadas).

Tabla 3. Consideraciones para el tratamiento inicial según los subtipos de linfoma T periférico

Subtipo	Tratamiento sugerido
Linfoma T periférico, NOS	CHOEP, CHOP, Bv-CHP para histologías CD30+, DA-EPOCH
Linfomas nodales T *helper* foliculares (incluyendo Angioinmunoblástico)	CHOEP, CHOP, Bv-CHP para histologías CD30+, DA-EPOCH
Linfoma T anaplásico (ALK+y ALK-)	CHOEP, CHOP, Bv-CHP para histologías CD30+, DA-EPOCH
Leucemia/linfoma T del adulto	DA-EPOCH, Bv-CHP para casos CD30+
Linfoma extranodal NK/T tipo nasal	Compromiso Nasal EI y II: Podrían solo recibir RDT. Compromiso extranasal E IV: SMILE.
Linfoma T intestinal, asociado a enteropatía y epiteliotropo monomorfo	Protocolo Newcastle
Linfoma T hepatoesplénico	ICE, hyperCVAD, CHOP+ TACPH/TALO
Linfoma cutáneo agresivo CD8+ epidermotropo	Poliquimioterapia
Linfoma T anaplásico asociado a implante mamario: enfermedad diseminada por fuera de la cápsula	Bv- CHP, CHOEP, CHOP, DA-EPOCH

Biblfiografía

- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36: 1720–1748.
- Horwitz SM, Ansell S, Ai WZ, Barnes J, Barta SK, Brammer J, et al. T-Cell Lymphomas, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20: 285–308.
- Moskowitz AJ, Lunning MA, Horwitz SM. How I treat the peripheral T-cell lymphomas. Blood. 2014;123: 2636–2644.
- Laurent C, Delas A, Gaulard P, Haioun C, Moreau A, Xerri L, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. Ann Oncol. 2016;27: 306–314.
- Federico M, Rudiger T, Bellei M, Nathwani BN, Luminari S, Coiffier B, et al. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project. J Clin Oncol. 2013;31: 240–246.
- Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind,

randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019;393: 229–240.
- Ma H, Davarifar A, Amengual JE. The Future of Combination Therapies for Peripheral T Cell Lymphoma (PTCL). Curr Hematol Malig Rep. 2018;13: 13–24.
- Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, McLaughlin P, Fridrik M, Tucker S, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). Blood. 1988;71: 117–122.
- O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, Van Hoof A, Brown P, Doorduijn J, et al. Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study. J Clin Oncol. 2015;33: 2492–2499.
- Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Schwartz M, Manni M, Tarantino V, et al. Peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS). A new prognostic model developed by the International T cell Project Network. Br J Haematol. 2018;181: 760–769.
- Abeyakoon C, van der Weyden C, Harrop S, Khot A, Dickinson M, Yannakou CK, et al. Role of Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Peripheral T-Cell Lymphoma. Cancers . 2020;12. doi:10.3390/cancers12113125
- Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, Chasty R, Davies J, Forsyth P, et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. Blood. 2010;115: 3664–3670.
- Clemens MW, Horwitz SM. NCCN Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. Aesthet Surg J. 2017;37: 285–289.
- Moroch J, Copie-Bergman C, de Leval L, Plonquet A, Martin-Garcia N, Delfau-Larue M-H, et al. Follicular peripheral T-cell lymphoma expands the spectrum of classical Hodgkin lymphoma mimics. Am J Surg Pathol. 2012;36: 1636–1646.
- Shustov A, Cabrera ME, Civallero M, Bellei M, Ko YH, Manni M, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: features and outcomes of 235 patients from the International T-Cell Project. Blood Adv. 2021;5: 640–648.
-

Síndromes linfoproliferativos asociados a deficiencia/disregulación inmune

Abreviaturas

LDCGB:	linfoma difuso de células B grandes
CPH:	células progenitoras hematopoyéticas
LB:	linfoma de Burkitt
LPSNC:	linfoma primario del SNC
LNH:	linfoma no Hodgkin
LH:	linfoma de Hodgkin
LPB:	linfoma plasmablástico
LPE:	linfoma primario de las efusiones
TARV:	terapia antirretroviral
KSHV:	herpes virus del sarcoma de Kaposi
ECM:	enfermedad de Castleman multicéntrica
TAMO:	trasplante autólogo de médula ósea
DLPT:	desórdenes linfoproliferativos post trasplante
TALO:	trasplante alogénico de médula ósea
TOS:	trasplante de órgano sólido
IDP:	síndromes linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencias primarias
IDS:	síndromes linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencias secundarias
MTX:	metotrexate
ALPS:	síndromes linfoproliferativos autoinmunes

Introducción e histopatología

El estado inmunitario es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de síndromes linfoproliferativos predominantemente B, con frecuente compromiso extraganglionar. El espectro de situaciones de deficiencia o disregulación inmunes es cada vez más amplio, incluyendo la utilización de fármacos, dentro de los que se encuentran no sólo inmunosupresores, sino también drogas blanco-terapéutico.

Los síndromes linfoproliferativos vinculados a trastornos de la inmunidad/inmunoregulación han sido clasificados históricamente según la patología de base (asociados a trasplante, VIH). En la actualidad la WHO propone una nueva clasificación, que unifica los linfomas asociados a inmunosupresión, teniendo en cuenta que la histología, los mecanismos patogénicos y oncovirus presentes son comunes a estas entidades. La 5ta edición de la WHO (2022) establece una nomenclatura donde el diagnóstico tiene 3 partes: (1) las características histológicas, (2) la presencia/ausencia de virus oncogénicos y (3) la condición inmunológica de base.

Tabla 1. Diagnóstico integral de los desórdenes linfoproliferativos asociados a deficiencias/ disregulación inmunes. *VEB* virus Epstein-Barr, *KSHV/HHV8* Kaposi sarcoma herpesvirus/human herpesvirus 8, *VIH* virus de la inmunodeficiencia humana, *CPH* células progenitoras hematopoyéticas.

Diagnóstico histológico	Asociación viral	Deficiencia/disregulación inmune
• Hiperplasia (especificar tipo) • Desorden polimórfico • Úlcera mucocutánea • Subtipo de linfoma	• EBV +/- • KSHV/HHV8 +/-	• HIV • Postrasplante (órgano sólido o CPH) • Inmunodeficiencia primaria • Iatrogénica/relacionada a tratamiento (especificar) • Senescencia inmune • Enfermedad autoinmune

De este modo. y como ejemplo, lo que se llamaba úlcera mucocutánea EBV+, ahora se llama úlcera mucocutánea EBV+ asociada a inmunosupresión iatrogénica.

Tabla 2. Ejemplos nomenclatura WHO 5ta edición. DLPT Desorden linfoproliferativo post trasplante, EBER Epstein-Barr virus-encoded RNA, HHV-8 human herpes-virus 8.

WHO 4ta edición (2017)	WHO 5ta edición (2022)
DLPT monomórfico	DLBCL, EBV/HHV8 +/-, asociado a trasplante
Úlcera mucocutánea EBV+	Úlcera mucocutánea EBV+, asociada a inmunosupresión iatrogénica
DLPT polimórfico	Desorden polimórfico, EBV-, asociado a trasplante

Por su parte, el Consenso Internacional 2022 mantiene el formato original para estas entidades, asimilandose a la clasificación WHO 2017. ***Para la organización de este capítulo se utilizará esta clasificación.***

Linfomas asociados a HIV

El linfoma difuso a células grandes B (LDCGB), linfoma de Burkitt (LB) y el linfoma primario del SNC (LPSNC) son los subtipos de linfoma no Hodgkin (LNH) más frecuentes en esta población. La incidencia de linfoma de Hodgkin (LH) y linfomas indolentes es menor. Si bien el linfoma plasmablástico (LPB) y primario de efusiones (LPE) son los menos frecuentes (incidencia <5%), suelen desarrollarse en pacientes con HIV (Tabla 3).

El riesgo de desarrollo está directamente relacionado al estatus inmunológico del paciente siendo más frecuente el linfoma de Burkitt con recuentos de CD4 inferiores a 200/uL

El riesgo de LH es menor en aquellos pacientes con inmunosupresión severa, con un aumento relativo de su incidencia ante la mejoría de los CD4 (reconstitución inmune). Generalmente se presentan en estadíos avanzados, con compromiso extraganglionar, masas voluminosas y LDH elevada.

La evaluación inicial de estos linfomas no difiere a aquélla realizada en pacientes inmunocompetentes (remitirse a los capítulos correspondientes). Todos los pacientes deben ser testeados para hepatitis B (antígeno S, anticuerpos anti-S y anti-core) a fin de evaluar en conjunto con infectología: vacunación, profilaxis o tratamiento. En ocasiones se indica seguimiento de ADN viral. Se debe consensuar el tipo de tratamiento antirretroviral (interacciones con inmunoquimioterapia). Todos los pacientes deben ser testeados para hepatitis C: en casos de infección crónica deben recibir terapia libre de interferón (antivirales de acción directa). Evaluar en conjunto con infectología otras profilaxis antifúngicas, antivirales, antibacterianas o anti micobacterianas, que podrían ser recomendadas en relación al recuento de CD4, duración de la neutropenia, uso prolongado de corticoides y esquema quimioterápico. Se recomienda realizar profilaxis para Pneumocystis jiroveci y toxoplasmosis, independientemente del recuento de CD4.

El herpesvirus asociado a sarcoma de Kaposi o herpesvirus humano 8 (KSHV/HHV-8) es un herpesvirus gamma linfotrópico presente en proliferaciones linfoides anormales en pacientes inmunocomprometidos; junto al VEB pueden co-infectar y conducir a la transformación clonal de un mismo linfocitos B (ver apartado linfoproliferaciones asociadas a KSHV/HHV-8).

El tratamiento antirretroviral (TARV) debe iniciarse lo más tempranamente posible, o mantenerse, ya que favorece la respuesta al tratamiento oncológico, mejorando la tolerancia a la quimioterapia, las tasas de respuesta a ésta y de sobrevida global; también se asocia a una reconstitución inmune post-quimioterapia más rápida.

Tener siempre en cuenta las interacciones entre el TARV y la quimioterapia, ya que ciertos antivirales pueden interferir con el metabolismo de la quimioterapia. Se deben evitar inhibidores de CYP3A4 como los inhibidores de proteasa (ritonavir) e inductores de CYP3A4 como los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa. También debe evitarse la zidovudina por mayor riesgo de mielotoxicidad.

Se sugiere consultar el siguiente link para profundizar en las interacciones:

https://interaccioneshiv.huesped.org.ar

La adición de rituximab a la quimioterapia es beneficiosa y no aumentaría las muertes por complicaciones infecciosas, incluso en pacientes con inmunosupresión severa. Si bien su uso es discutido en casos de CD4 menores a 50/uL y no está contraindicado, esta guía sugiere individualizar la indicación de rituximab de acuerdo al estado funcional del paciente, sus comorbilidades y la enfermedad oncohematológica a tratar, y en caso de utilizarlo, realizar una apropiada profilaxis antimicrobiana, optimizar el soporte con factores estimulantes de colonias granulocíticas y ofrecer un tratamiento rápido ante la mínima sospecha de

infecciones oportunistas (nivel de evidencia 2B).

Linfoma de Burkitt

- El LB asociado a inmunodeficiencia ocurre principalmente en esta población, pero también puede presentarse en casos de inmunodeficiencias congénitas y en contexto del post-trasplante de CPH.
- Enfermedad definitoria de SIDA.
- El R-CHOP no es el tratamiento adecuado, por lo tanto, para pacientes que pueden tolerar tratamientos intensivos (R-CODOX-M/IVAC/R-DA-EPOCH), éstos ofrecen un mejor control de la enfermedad. El esquema R-DA-EPOCH sólo debe ser usado en pacientes sin compromiso del SNC, en quienes tendría resultados favorables con menor toxicidad.
- La profilaxis en SNC y del síndrome de lisis tumoral es imperiosa.

Para mayor información remitirse al capítulo correspondiente.

Linfoma primario de sistema nervioso central

- Subtipo de LDCGB infrecuente; en esta población representa el 15% de los LNH.
- Frecuentemente lesiones supratentoriales múltiples (⅓ de los casos lesión única con síntomas neurológicos inespecíficos; diagnóstico diferencial con toxoplasmosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva, tuberculoma, chagoma, neoplasias sólidas primarias o metastásicas, abscesos por nocardia/cándida, etc.)
- Enfermedad definitoria de SIDA.
- En pacientes inmunocomprometidos suele asociarse a infección por VEB (pudiéndose detectar en células linfomatosas y/o LCR)
- Diagnóstico por anatomía patológica de la lesión; la combinación de hallazgos sugestivos por imágenes sumado a la presencia de ADN de VEB en LCR en un paciente inmunocomprometido podría ser suficiente en casos que la biopsia no sea posible. Una PCR negativa para VEB en LCR NO descarta el diagnóstico.
- Tratamiento: TARV + quimioterapia. Ésta dependerá del estado funcional y otras comorbilidades del paciente (ver capítulo correspondiente a LPSNC para profundizar en el mismo).

Linfoma difuso de células B grandes

- Enfermedad definitoria de SIDA.
- A la fecha no hay evidencia que esquemas de quimioterapia más intensivos (R-DA-EPOCH) resulten en beneficio en cuanto a SLP y SG en comparación con el R-CHOP.
- Los datos sobre la profilaxis en SNC son inconclusos y las recomendaciones son las mismas que en pacientes inmunocompetentes.

Para más información remitirse al capítulo de LDCGB.

Linfoma plasmablástico

- Linfoma de célula grande B CD20 negativo, MUM1 positivo, de curso clínico agresivo.
- Se describe típicamente el compromiso de la mandíbula y cavidad oral en esta población, sin embargo, puede comprometer cualquier órgano.
- Neoplasia con diferenciación plasmoblástica: expresión de CD38, CD138 y MUM1/IRF4. Se asocia con frecuencia a VEB, rearreglos de MYC y niveles de Ki67 >80%. (Figura 1). No se asocia a HHV8
- Los esquemas CHOP o símil-CHOP infrecuentemente ofrecen sobrevidas prolongadas, por lo que no se recomienda su uso. Las estrategias terapéuticas sugeridas son: DA-EPOCH, CODOX-M/IVAC. Considerar altas dosis de quimioterapia y autotrasplante en 1RC en pacientes de alto riesgo (IPI alto, rearreglos del MYC, TP53 mutado). Se sugiere evaluar la necesidad de profilaxis en SNC como en el LDCGB (ver capítulo correspondiente).

Linfoproliferativos asociados a KSHV/HHV-8

- Linfoma primario de efusiones
- LPE extracavitario (LPE EC)
- Enfermedad de Castleman multicéntrica KSHV/HHV8+
- Desorden linfoproliferativo germinotrópico

• LDCGB NOS KSHV/HHV8 +

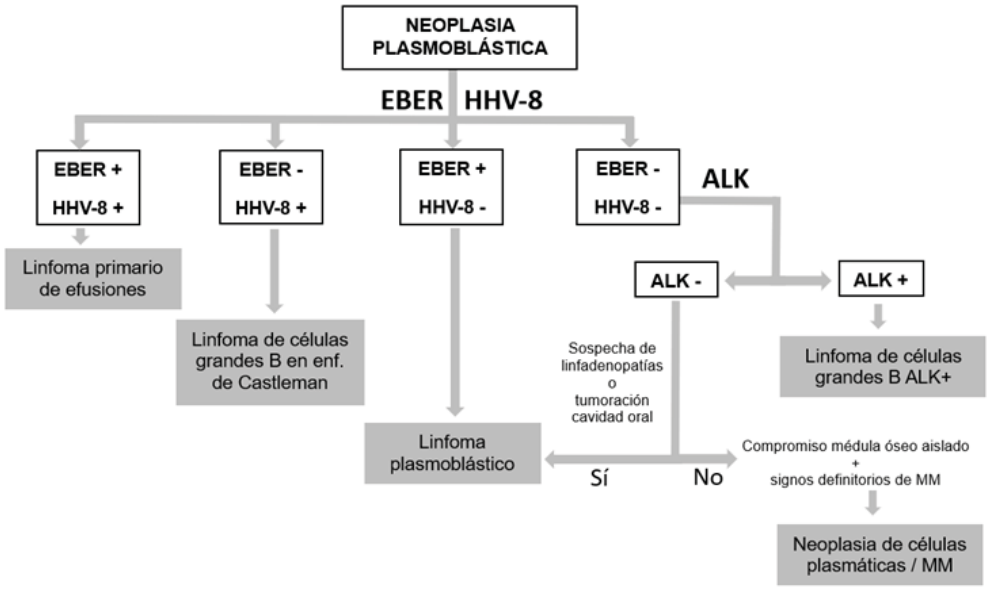
Estas entidades tienen características morfológicas que se superponen y pueden coexistir; los pacientes con VIH y LPE/LPE EC suelen ser KSHV/HHV-8 y VEB positivos, sin embargo, en pacientes ancianos sin VIH, el VEB suele ser negativo. Los pacientes con LDCGB NOS KSHV/HHV8+ tienen más frecuentemente presentación extracavitaria, IgM lambda intracitoplasmática y/o asociación con enfermedad de Castleman. Las células infectadas con KSHV/HHV-8 pueden verse en ganglios linfáticos reactivos sin características morfológicas clásicas de ECM o en ganglios linfáticos de pacientes con VIH o inmunocompetentes asintomáticos.

Se sugiere ante una histología positiva para KSHV/HHV-8 y crecimiento ganglionar rápido, efusión y/o deterioro clínico, evaluación exhaustiva (PET/TC o TAC, citometría de flujo de efusiones o tejido) y multidisciplinaria, en búsqueda de infecciones oportunistas y/u otros linfomas asociados a SIDA.

Linfoma primario de efusiones

- Linfoma de efusiones neoplásicas sin masa tumoral, asociado al herpesvirus del sarcoma de Kaposi (KSHV), también conocido como herpervirus humano 8 (HHV8). Coinfección frecuente con VEB (80% de los casos). (Ver "proliferaciones linfoides asociadas a KSHV/HHV-8", Figura 1)
- Compromiso pleural, pericárdico y/o peritoneal como efusiones neoplásicas sin masas tumorales, en pacientes masculinos con edad media de 55 años
- Corresponde frecuentemente a una neoplasia de morfología plasmablástica (Figura 2) cuyo inmunofetipo característico es: CD20-, CD79a+, IRF4/MUM1+, CD30+, CD138+/-, VEB+/- y HHV8+.
- El tratamiento de elección es el EPOCH o CHOP +/-R (expresión de CD20 infrecuente) asociados al TARV, sin embargo, el pronóstico es desfavorable con una supervivencia media de 6 a 10 meses.
- Otros desórdenes linfoproliferativos (DLP) asociados al HHV8 reconocidos por la última clasificación de la OMS son: enfermedad de Castleman multicéntrica (ver luego), DLP germinotrópico HHV8+, LDCGB NOS HHV8+ y el LPE extracavitario.
- *Se reconoce provisionalmente una entidad de presentación clínica similar en pacientes adultos mayores HIV negativo sin asociación al HHV-8 ni VEB: LPE HHV8 y VEB negativos (ICC 2022) o linfoma de célula grande B asociado a sobrecarga de fluidos (OMS 2022 5ta edición). La célula neoplásica exhibe un patrón maduro más que un inmunofenotipo plasmablástico (CD20+, CD138). Estos casos suelen asociarse a condiciones clínicas predisponentes a retención de líquido tales como la insuficiencia cardíaca o renal, enteropatías perdedoras de proteínas o cirrosis. Su pronóstico sería favorable con la resolución de la causa subyacente a diferencia del LPE.*

Figura 2. Algoritmo propuesto para el diagnóstico diferencial de las neoplasias con diferenciación plasmoblástica. *EBER Epstein-Barr virus-encoded RNA; HHV-8 human herpes-virus 8, ALK anaplastic lymphoma kinase por inmunohistoquímica o FISH.*



La indicación de profilaxis sobre SNC no difiere a la de pacientes inmunocompetentes (ver capítulo de linfoma difuso células grandes B).

Enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM)

- Desorden linfoproliferativo asociado a KSHV/HHV-8 o idiopático. Es altamente prevalente en pacientes con VIH y no presenta correlación con el recuento de CD4 ni con el TARV.
- Presentación habitual con poliadenopatías, fiebre, pérdida de peso y hepatoesplenomegalia. Su curso clínico es variable. La cuantificación de los niveles plasmáticos de DNA de HHV-8 se correlaciona con enfermedad sintomática.
- Coexiste con SK al momento del diagnóstico en el 70% de los casos, pudiendo asociarse también a discrasia de células plasmáticas, linfomas B (incluyendo LPE), LH y al POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios en la piel).
- No existe un 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

- Usualmente en pacientes con estado inmunológico moderadamente deteriorado y no asociado a inmunodeficiencia severa. No es una enfermedad marcadora de SIDA
- Período de riesgo de desarrollar LH durante los meses iniciales del TARV (reconstitución inmune).
- Presentación clínica frecuente es con síntomas B, estadíos avanzados, compromiso de médula ósea, hígado y bazo.
- El abordaje terapéutico actual, no difiere de pacientes inmunocompetentes (remitirse a capítulo correspondiente)
- 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 estadío avanzado.

- ***Tratamiento de la recaída:*** No difiere de pacientes inmunocompetentes. Respecto del tratamiento con altas dosis y trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) 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. En la actualidad, frente a pacientes aptos para trasplante con enfermedad quimiosensible, el TAMO respeta la misma indicación que para pacientes inmunocompetentes.

Desórdenes linfoproliferativos post-trasplante (DLPT)

Introducción y anatomía patológica

- Grupo de enfermedades con fuerte asociación a la infección de los linfocitos B por VEB (reactivación o primoinfección) desarrolladas 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. Alto compromiso del órgano trasplantado (20%/30%)
- Diagnóstico y estadificación como en cualquier proceso linfoproliferativo.

Subtipos histológicos

Tabla 8. Características de los desórdenes linfoproliferativos post trasplante. *RIS* reducción de la inmunosupresión, *LDCBG* linfoma difuso de células B grandes, *TALO* trasplante alogénico de médula ósea, *TOS* trasplante órgano sólido

DLPT	Características clínicas, de anatomía patológica y genéticas
No destructivos	
Hiperplasia plasmocítica DLPT tipo mononucleosis infecciosa Hiperplasia folicular florida	Arquitectura ganglionar conservada Células B policlonales Inicio temprano luego del trasplante Retrograda espontáneamente o con RIS
Destructivos	
Polimórficos	Arquitectura ganglionar alterada, infiltrado linfocitario polimorfo Clonalidad B variable Más frecuente en niños Inicio temprano o tardío luego del trasplante Tratamiento ajustado al riesgo. Un tercio de los cuadros revierten con RIS

Monomórficos (LDCBG, Burkitt, neoplasia de células plasmáticas, linfomas células T/NK, MALT EBV+)	Arquitectura ganglionar alterada Clonalidad B siempre monoclonal Inicio temprano (más prevalente en TALO) o tardío (más prevalente en TOS) Más común LDCBG (70%), seguido de Burkitt y neoplasias de células plasmáticas Tratamiento secuencial adaptado al riesgo. Poca evidencia fuera de LDCBG pero se intenta usar protocolos similares a pacientes no trasplantados.
Tipo linfoma de Hodgkin	Arquitectura ganglionar alterada Clonalidad B monoclonal Más común en trasplantados renales Mismo tratamiento que en inmunocompetentes con el agregado de la RIS, peor pronóstico
Arquitectura ganglionar alterada Clonalidad B monoclonal Más común en trasplantados renales Mismo tratamiento que en inmunocompetentes con el agregado de la RIS, peor pronóstico	Arquitectura ganglionar alterada Clonalidad B monoclonal Más común en trasplantados renales Mismo tratamiento que en inmunocompetentes con el agregado de la RIS, peor pronóstico

Tratamiento preventivo

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. El tratamiento preventivo con antivirales (aciclovir, ganciclovir, foscarnet) y los tratamientos con inmunoglobulinas, prometedores en estudios retrospectivos, no mostraron beneficios cuando fueron analizados prospectivamente. La depleción celular B con rituximab ha demostrado evitar el incremento en la carga viral, es una estrategia que ha sido incorporada a guías de manejo en pacientes post TALO, dado que este grupo de pacientes tienen peor pronóstico y menos estrategias terapéuticas una vez desarrollado el DLPT. El uso de rituximab preventivo en paciente con TOS por el momento no es recomendado, su uso se desaconseja fuera de estudios de investigación.

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.

Esquema de tratamiento:

- Rituximab 375 mg/m2/semana (1-4 dosis) hasta negativización de la carga viral. Evaluar RIS.

Tratamiento

Las recomendaciones surgen en su mayoría de opinión de expertos, análisis retrospectivos o ensayos prospectivos no randomizados. El estudio prospectivo con mayor número de pacientes de Ralf Trappe y col. mostró en 152 pacientes con DLPT CD 20+ la efectividad de la terapia secuencial entre RIS, rituximab e inmunoquimioterapia. Dicho estudio ha sido adoptado por distintas guías internacionales como el nuevo estándar de tratamiento.

Figura 2. Tratamiento DLPT post trasplante de órgano sólido

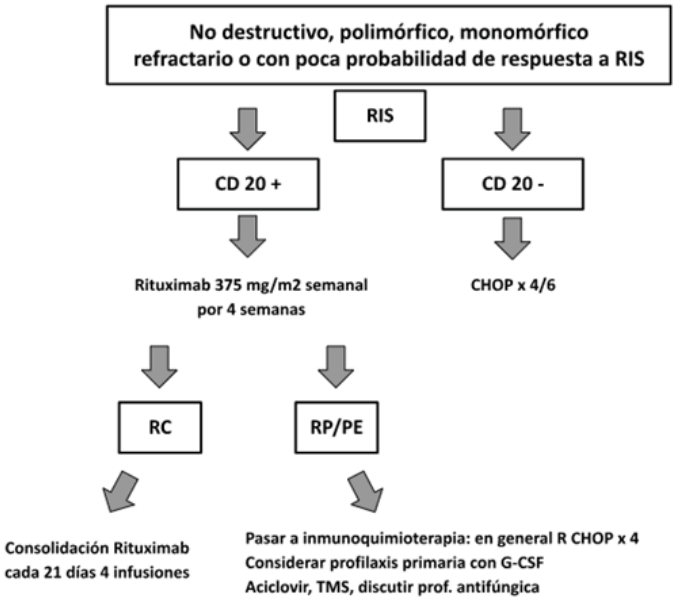
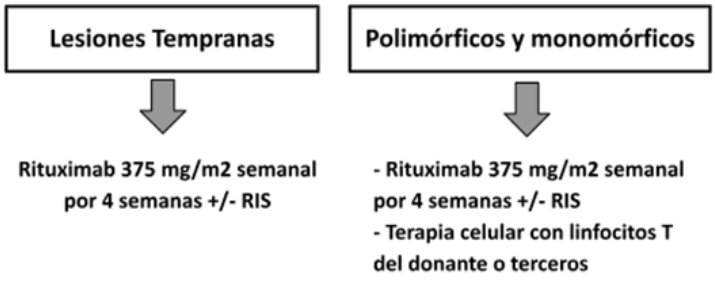


Figura 3. Tratamiento DLPT post TALO



Síndromes linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencias primarias (IDP)

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de desórdenes heterogéneos provocados por alteraciones genéticas múltiples de las cuales pueden surgir diversos síndromes linfoproliferativos. Las IDP comparten algunos aspectos clínicos. Se presentan más comúnmente en la infancia y en el sexo masculino.

Las patologías inmunes más comúnmente asociadas son:

- Ataxia telangiectasia
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Inmunodeficiencia común variable
- Inmunodeficiencia severa combinada
- Síndrome hiper IgM

Los síndromes linfoproliferativos asociados tienen predilección por sitios extraganglionares (SNC, gastrointestinal, pulmón, etc). y progresan rápidamente si no se tratan. Usualmente son de origen B y están asociados a VEB. El linfoma más frecuente es el LDCBG. Se sugiere la elección terapéutica según el subtipo histológico. Se debe considerar reposición de gammaglobulina en casos de hipogammaglobulienmia como así también una adecuada profilaxis antibiótica (especialmente para Pneumocytis Jirovecci).

Síndromes linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencias secundarias (IDS)

Síndromes linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencias iatrogénicas

- *Síndromes linfoproliferativos 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, linfoplasmocítico 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 inmunoquimioterapia.

- *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.

Figura 4. Tratamiento SLP asociado a MTX



Síndromes linfoproliferativos autoinmunes (ALPS)

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-/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 ALPS se basa en la presencia de criterios requeridos y criterios accesorios:

Requeridos:

- Linfadenopatía crónica y/o esplenomegalia >6 meses no malignas, no infecciosas
- Aumento de LT doble negativos circulantes.

Accesorios:

Primarios

- Prueba de apoptosis linfocitaria anormal.
- Mutaciones en genes de la vía del FAS.

Secundarios

- Elevación de biomarcadores (niveles plasmáticos de sFASL, IL-10, IL-18 y vitamina B12).
- Histología compatible.
- Citopenias inmunes.
- Historia familiar de ALPS.

Diagnóstico definitivo: dos criterios requeridos + un criterio accesorio primario.
Diagnóstico probable: dos criterios requeridos + un criterio accesorio secundario.
No todos los pacientes requieren tratamiento, pero es frecuente el uso de inmunosupresión (corticoides, rituximab, micofenolato mofetil, sirolimus, etc.). Mejor respuesta en pacientes con citopenia con inhibidores mTOR.

Otros linfoproliferativos asociados a enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes son un factor de riesgo conocido para el desarrollo de linfomas no Hodgkin. El lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoidea son las principales enfermedades asociadas a linfomas agresivos, mientras que el Sjögren es la principal causa asociada a linfomas de bajo grado tipo MALT.

Tabla 9. Linfoproliferativos y enfermedades autoinmunes

Patología de base	Riesgo	Factores asociados	Subtipo linfoma
Artritis reumatoidea	3,9	Actividad inflamatoria	LDCBG, linfoplasmocítico
Lupus eritematoso sistémico	7,4	Actividad inflamatoria	LDCBG
Síndrome de Sjögren	18,8	Vasculitis cutánea, neuropatía periférica, anemia, agrandamiento parotídeo, esplenomegalia, linfadenopatía, linfopenia	MALT
Dermatomiositis	3,6	-	-
Polimiositis	3,7	-	-

Bibliografía

- Natkunam Y, Gratzinger D, Chadburn A, Goodlad JR, Chan JKC, Said J, et al. Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders: time for reappraisal? Blood. 2018;132: 1871–1878.
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36: 1720–1748.
- Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, Powell BL, Link BK, Patel P, et al. Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy With Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults With Untreated Burkitt Lymphoma. J Clin Oncol. 2020;38: 2519–2529.
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022;140(11):1229-1253. Blood. 2023;141: 437.
- Lurain K, Polizzotto MN, Aleman K, Bhutani M, Wyvill KM, Gonçalves PH, et al. Viral, immunologic, and clinical features of primary effusion lymphoma. Blood. 2019;133: 1753–1761.
- Cesarman E, Chadburn A, Rubinstein PG. KSHV/HHV8-mediated hematologic diseases. Blood. 2022;139: 1013–1025.
- Aguilar C, Laberiano C, Beltran B, Diaz C, Taype-Rondan A, Castillo JJ. Clinicopathologic characteristics and survival of patients with primary effusion lymphoma. Leuk Lymphoma. 2020;61: 2093–2102.
- Ahn JS, Okal R, Vos JA, Smolkin M, Kanate AS, Rosado FG. Plasmablastic lymphoma versus plasmablastic myeloma: an ongoing diagnostic dilemma. J Clin Pathol. 2017;70: 775–780.
- Atallah-Yunes SA, Salman O, Robertson MJ. Post-transplant lymphoproliferative disorder: Update on treatment and novel therapies. Br J Haematol. 2023;201: 383–395.
- Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, Morschhauser F, Mollee P, Zaucha JM, et al. Response to Rituximab Induction Is a Predictive Marker in B-Cell Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder and Allows Successful Stratification Into Rituximab or R-CHOP Consolidation in an International, Prospective, Multicenter Phase II Trial. J Clin Oncol. 2017;35: 536–543.
- Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders. Springer International Publishing;
- Falini B, Martino G, Lazzi S. A comparison of the International Consensus and 5th World Health Organization classifications of mature B-cell lymphomas. Leukemia. 2022;37: 18–34.
- Momose S, Tamaru J-I. Iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders of B-cell type that develop in patients receiving immunosuppressive drugs other than in the post-transplant setting. J Clin Exp Hematop. 2019;59: 48–55.
- Tokuhira M, Tamaru J-I, Kizaki M. Clinical management for other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. J Clin Exp Hematop. 2019;59: 72–92.
- Suárez-Gutiérrez M, Yamazaki-Nakashimada MA, Espinosa S, Blancas-Galicia L, Lugo-Reyes SO, Álvarez-Cardona A. Síndrome linfoproliferativo autoinmune. Actualización y revisión. Rev Alerg Mex. 2019;66: 456–473.

Linfomas cutáneos primarios

Abreviaturas

LCP: linfomas cutáneos primarios
CFM: citometría de flujo multiparmétrica
SP: sangre periférica
MO: médula ósea
MF: micosis fungoide
SS: síndrome de Sézary
IF: Inmunofenotipo
RC: respuesta completa
RG: respuesta global
SG: sobrevida global
SLP: sobrevida libre de progresión
RR: recaído/refractario
IFN: interferón alfa
MTX: metotrexate
RT: radioterapia
TALO: trasplante alogénico
LBPC: linfomas B primarios cutáneos
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
TGI: tracto gastrointestinal
SLE: sobrevida libre de eventos

Introducción

Los linfomas cutáneos primarios (LCP) 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 fungoide -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 (2018)

Diagnóstico	Frecuencia %
Linfomas cutáneos primarios de células T	
Micosis fungoide	39
Variantes de la micosis fungoide	
Micosis fungoide foliculotrópica	5
Cutis laxa granulomatosa	< 1
Reticulosis pagetoide	< 1
Síndrome de Sézary	2
Leucemia/linfoma de células T del adulto	<1
Proliferaciones linfoides cutáneas primarias CD 30+	
Linfoma anaplásico de células grandes CD 30+	8
Papulomatosis linfomatoide	12
Linfoma T subcutáneo tipo paniculitis	1
Linfoma T/NK extranodal tipo nasal	1
Infección crónica activa por virus de Epstein Barr	< 1
Linfomas cutáneos primarios de células T periféricas infrecuentes	

Linfoma cutáneo primario T gamma/delta	< 1
Linfoma cutáneo primario epidermotropo agresivo CD 8+ (entidad provisional)	< 1
Trastorno linfoproliferativo primario cutáneo de células pequeñas/medianas CD4+ (entidad provisional)	6
Linfoma cutáneo primario acral CD 8+ (entidad provisional)	< 1
Linfoma cutáneo primario periférico T sin especificar	2
Linfomas cutáneos primarios de células B	
Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal	9
Linfoma cutáneo primario de células B centrofoliculares	12
Linfoma cutáneo primario difuso de células grandes, tipo de la pierna	4
Úlcera mucocutánea virus Epstein Barr positiva (entidad provisional)	< 1
Linfoma de células grandes B intravascular	<1

Linfomas cutáneos primarios de células T

Diagnóstico y estadificación

- **Historia clínica y exploración física general.** Descripción de adenopatías y visceromegalias. Incluir historia oncológica familiar y personal. Síntomas B. Escala ECOG.
- **Exploración dermatológica minuciosa.** Descripción de las lesiones cutáneas (parches, placas, eritrodermia, lesiones tumorales y/o ulceradas). Localización y tamaño de lesiones tumorales. Estimación del porcentaje de superficie corporal comprometida.
- **Biopsia cutánea** incisional o por *punch* de 6 mm de diámetro.
- **Exploración de adenopatías palpables.** Consignar si son mayores de 15 mm de diámetro mayor, irregulares, en conglomerado o fijas. Organomegalias.
- **Laboratorio** completo. Serologías.
- **TAC cervical, torácica, abdominal y pelviana.** Se evaluará en forma individualizada la exploración por PET/TC.
- **Rx de tórax y ecografía** de grupos ganglionares periféricos en estadío IA y en pacientes seleccionados con IB.
- **Biopsia ganglionar** (si existen adenopatías periféricas sospechosas mayores de 1.5 cm 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.
- **Biopsia de MO** (salvo en pacientes con papulomatosis linfomatoide típica sin adenopatías clínicas o MF en estadíos IA o IB).
- **Histopatología con inmunohistoquímica de piel.** Se recomienda realizar biopsias cutáneas múltiples, especialmente si presenta lesiones de diferente aspecto clínico.
- **CFM de SP** ante la sospecha de células de Sézary.
- **Estudio molecular** para demostrar estirpe T (sólo en casos seleccionados).

Micosis fungoide (MF)

Es el más frecuente de los linfomas cutáneos primarios. Suele diagnosticarse en adultos de edad avanzada (55-60 años). Es un linfoma epidermotropo de linfocitos T CD4 de memoria.

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). Suelen iniciar en tronco y raíz de miembros (áreas no fotoexpuestas). En casos muy avanzados las lesiones pueden evolucionar a eritrodermia.

Los pacientes pueden desarrollar progresión ganglionar y/o visceral y a sangre periférica.

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 deleción de marcadores pan T (CD5, CD2, CD7).

Síndrome de Sézary (SS)

Es un linfoma agresivo que se presenta en adultos y constituye el 2% de los linfomas primarios cutáneos. Se lo considera una entidad independiente de la MF.

Clínicamente se caracteriza por una eritrodermia de instauración rápida acompañada de intenso prurito y linfadenopatías generalizadas. Puede afectar a todos los órganos, aunque con frecuencia la médula ósea se encuentra libre de infiltración.

El diagnóstico se basa en la tríada de eritrodermia exfoliativa generalizada (puede tener islotes de piel no comprometida), linfadenopatías generalizadas y células T neoplásicas (células de Sézary) 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 (≥ 40%) o CD26 (≥ 30%)

La mediana de sobrevida de los pacientes es de 2 a 4 años y la causa más frecuente de muerte son las complicaciones infecciosas.

Desórdenes Linfoproliferativos CD30+, 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% sobrevida 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 estadíos evolutivos. Pueden remitir espontáneamente en dos meses, aunque hay casos que duran años. Pueden dejar hipo, hiperpigmentación o cicatrices. Las células CD30+ (de acuerdo a la variante se presentan en mayor o menor número) se acompañan de linfocitos T, células sternbergoides, neutrófilos y eosinófilos. Riesgo de segundas neoplasias linfoides, por lo que requieren seguimiento.

Linfoma de Células T, tipo Paniculítico Subcutáneo

Se origina primariamente en linfocitos TCD8 del tejido celular subcutáneo. Placas infiltradas, induradas, o nódulos únicos o múltiples, 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 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 centrofacial. Curso agresivo, con sobrevida de 12 a 17 meses. El compromiso extracutáneo agrava el pronóstico.

Sistema de estadificación para MF y SS

En el caso de la MF y el SS, existe una clasificación TNM específica propuesta por la ISCL/EORTC (Tabla 2), así como un nuevo sistema de estadificación que se detalla en las tablas 3 y 4.

Tabla 2. Clasificación TNM para MF y SS (Revisión ISCL/EORTC)

T: Piel	**T1**	Placas, pápulas o parches eccematosos que abarcan menos del 10 % de la superficie de la piel. Puede subclasificarse en: T1a (sólo parches) y T1b (placa +/- parches).
	T2	Parches, pápulas o placas que cubren más del 10 % de la superficie de la piel. Puede subclasificarse en: T 2a: sólo parches. T 2 b: placa +/- parches.
	T3	Uno o más tumores de más de un 1 cm de diámetro.
	T4	Eritema confluente que cubre más del 80 % de la superficie de la piel.
N: Ganglios linfáticos	**N0**	Ausencia de ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos. No se requiere biopsia.
	N1	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos. Histopatología grado Dutch o NCI LND-2. N1 a: No se identifica monoclonalidad. N1 b: Monoclonalidad.
	N2	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos. Histopatología grado Dutch 2 o NCI LN3.
	N3	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos. Histopatología grado Dutch 3-4 o NCI LN4: con o sin monoclonalidad.
	NX	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos. Sin confirmación histológica.
M: Visceral	**M0**	Sin compromiso visceral.
	M1	Compromiso visceral (debe contar con confirmación patológica). Especificar el órgano comprometido. El diagnóstico de infiltración hepática y esplénica puede establecerse también mediante técnicas de imagen.
B: Sangre periférica	**B0**	Ausencia de compromiso sanguíneo significativo (menos del 5 % de linfocitos atípicos o células de Sézary). B0 a: no se identifica monoclonalidad. B0 b: monoclonalidad
	B1	Carga tumoral sanguínea baja. Más del 5 % de los linfocitos de sangre periférica son atípicos (células de Sézary), pero no llega al criterio de B2. B1 a: no se identifica monoclonalidad. B2 b: monoclonalidad.
	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.

Observaciones:

- **Placa:** toda lesión cutánea elevada o indurada. Debe consignarse también la presencia o ausencia de hipo/hiperpigmentación, descamación, incrustación y/o poiquilodermia. Debe consignarse la presencia de foliculotropismo, transformación, expresión del antígeno CD30 y/o ulceración clínica.
- **Parche**: toda lesión cutánea, independientemente de su tamaño, que no presente elevación ni induración. Debe consignarse también la presencia o ausencia de hipo/hiperpigmentación, descamación, incrustación y/o poiquilodermia.
- **Tumor**: lesión sólida o nodular de al menos un centímetro de diámetro con infiltración en profundidad. Consignar el número total de tumores, el volumen total de las lesiones, el tamaño máximo de las lesiones y la localización de las mismas. Debe documentarse la presencia de transformación y la expresión del antígeno CD30.
- Para confirmar la existencia de **monoclonalidad** se requieren técnicas de PCR o Southern-blot.

Tabla 3. Estadios Clínicos de la MF y SS

	T	N	M	B	%	SG (años)	% SE 5 años	% SE 10 años	% R Pro 10 años
I A	1	0	0	0-1	29.2	35.5	98	95	12
I B	2	0	0	0-1	38.8	21.5	89	77	38
II A	1-2	1-2	0	0-1	2.7	15.8	89	67	33
II B	3	0-2	0	0-1	11.1	4.7	56	42	58
III A	4	0-2	0	0	6.7	4.7	54	45	62
III B	4	0-2	0	1	3.7	3.4	48	45	73
IV A1	1-4	0-2	0	2	4.5	3.8	41	20	83
IV A2	1-4	3	0	0-2	2.5	2.1	23	20	80
IV B	1-4	0-3	1	0-2	0.9	1.4	18	18	82*

*Datos a 5 años.

SG mediano de supervivencia global, SE supervivencia específica, R Pro riesgo de progresión de enfermedad.

Tabla 4. Clasificación en estadíos de la enfermedad

Estadío		Descripción	
I		Parches y placas	Estadíos limitados
	IA	Menos del 10 % de la SC	
	IB	Más del 10 % de la SC	
II A		Adenopatías con AP negativa	
II B		Tumores cutáneos	Estadíos avanzados
III		Eritrodemia generalizada	
IV	**IV A**	Adenopatías con AP positiva	
	IV B	Compromiso visceral	

SC superficie corporal

Tratamiento de la micosis fungoide

Requiere del manejo interdisciplinario de patólogos, dermatólogos, radioterapeutas y hematólogos, todos ellos familiarizados con la entidad.

La MF es una enfermedad indolente en estadíos 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 estadíos 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 debe 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 estadío (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.

Los pacientes con estadíos 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 estadíos avanzados (II B a IV B) o pacientes con estadíos 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.
En **lesiones cutáneas localizadas**, las opciones se detallan en la tabla 5.

Tabla 5. Opciones terapéuticas en lesiones cutáneas localizadas

Agente	Comentarios	Respuesta	Eventos adversos
Corticoides tópicos: • **Clobetazol** • **Betametasona 0.05 %** • **Mometasona 0.1 %**	Lociones, cremas o ungüentos Inducen apoptosis de LT malignos y disminuyen las células Langerhans lo que interrumpe su estímulo a los LT malignos. Útil en estadíos en placa. Intralesionales en placas más gruesas.	RC 60-65 % y RP 30 % en IA RC 25 % y RP 57 % en IB	Toxicidad cuando se usan en áreas extensas y por largos períodos.
Carmustina tópica	Solución de BCNU (10 mg en 60 cc de alcohol al 95 % o 20 a 40 % en base oleosa)	Útil en lesiones limitadas. Usar por períodos cortos.	Absorción sistémica (requiere control de hemograma) Telangiectasias y otros tumores de piel en tratamientos prolongados.
Gel de clorhidrato de clormetina	Agente alquilante bifuncional que inhibe la proliferación celular. 160 microgramos/gr	Útil en lesiones limitadas.	Dermatitis (55 %), prurito e infecciones de piel. Ulceraciones e hiperpigmentacion.
Retinoides tópicos: **gel de bexarotene**	No disponible en Argentina	Útil en lesiones limitadas RG 60 % en IA y IIA con 21 % de RC	Sólo algunas reacciones locales.

Las **lesiones cutáneas más extensas** pueden ser tratadas con las opciones mencionadas **en la tabla 6.**

Tabla 6. Opciones terapéuticas en lesiones cutáneas extensas

Agente	**Comentario**	**Respuesta**	**Eventos adversos**
PUVA	8-metoxipsoraleno VO como fotosensibilizante seguido de exposición a luz UV de onda larga (UVA) en una cámara diseñada para ello. Penetra en epidermis y dermis superficial (ideal en MF en estadíos en parches o de placa con mínima infiltración). Puede combinarse con retinoides, IFN, etc. Puede asociarse a RT local en lesiones tumorales o placas muy infiltradas.	Inducción: 2 a 4 por semana (hasta 6 meses). Mantenimiento: frecuencia decreciente hasta 1 por mes. RG 95 % RC 58 a 83 % Mediana DOR 43 meses	Agudos: eritema y formación de ampollas. A largo plazo: cataratas y tumores secundarios de piel con dosis acumulativas altas.
Fototerapia UVB de banda angosta (311-312 nm)	MF en parches. No requiere psoralenos. Alta eficacia como monoterapia en E I y IIA. En todos los estadíos se puede combinar con retinoides, IFN y fotoféresis extracorpórea.	En MF tempranas RC 82%	Prurito, eritema, quemadura, fototoxicidad farmacológica (por medicamentos asociados), cambios pigmentarios, reactivación del herpes simple

RT superficial localizada	Lesiones únicas y/o placas gruesas.	10 Gy para control del prurito 30 Gy pueden ser curativas. Remisiones prolongadas 40 a 60 % IA y 10 % en estadíos avanzados.	
RT Electron BEAM o baño de electrones	Acelerador lineal Cuidadosa dosimetría. Boost en áreas "escondidas". Disponibilidad limitada.	Para grandes superficies. Electrones penetran en la piel hasta 5 mm. Menos del 5 % de la dosis penetra hasta 2 cm. 15 a 20 Gy para trat sintomático. 30 a 36 Gy en 8 a 10 semanas: RC 94 %.	Raramente se repite más de una vez en el mismo paciente.

Tratamientos sistémicos

Incluyen terapias "biológicas" y quimioterapia.

Las **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. Se describen en la **tabla 7.**

Tabla 7. Tratamientos sistémicos biológicos

Agente	Comentario	Respuesta	Eventos adversos
Retinoides: Isotretinoína (1 mg/kg/día) Bexarotene (300 mg/m²/día) VO	Puede asociarse con otros tratamientos. Muy útil para mantener las rtas obtenidas con otras terapias (por ej: PUVA)	RG 45 % en todos los estadíos. DOR mediana 42.7 semanas	Hipertrigliceridemia. Hipotiroidismo Erupción Cefalea Leucopenia (11 %) NO dar junto con gemfibrozil.
Interferón alfa	Dosis moderadas (3 millones 3 veces/sem) Dosis altas (15 millones/día. Puede asociarse con PUVA o retinoides.	RG 70 %, RC 20 %. Rta dosis dependiente (RG 36 % con dosis bajas a 79 % con dosis altas). Las respuestas pueden incrementarse al combinarse con PUVA o retinoides. DOR 6 meses.	Síndrome gripal. Leucopenia. Sindrome depresivo
Fotoféresis extracorpórea (PUVA extracorpóreo)	Psoraleno VO seguido de leucoféresis a las 2 horas. Linfocitos y plasma rico en psoralenos se expone a radiación UVA extracorpórea y luego se reinfunde. Generalmente dos días seguidos una vez por mes. Disponibilidad limitada.	RG 83 %. Menor beneficio en SS con eritrodermia y alto número de LT circulantes. Puede asociarse a IFN y/o bexarotene.	

Vorinostat	Inhibidor de histona deacetilasa clase I y II. Dosis 400 mg/día VO	RG 30 %. Reducción del prurito en 58 %. Mejoría objetiva en 33 % de SS. Respuesta rápida: tiempo medio para respuesta de 2 meses. DOR: mayor 6 meses.	Fatiga. Letargia. Plaquetopenia. Alteración del gusto. Aumento de creatinina. Prolongación QT. Eventos trombóticos (4.7 %). Control estrecho de laboratorio. No asociar a otros inhibidores de histonas como ácido valproico.
Romidepsina	Inhibidor de histona deacetilasa. Dosis 14 mg/m2 días 1, 8, 15 y 22 (cada 21 días). Puede combinarse con otros agentes (PUVA, bexarotene)	RG: 39 %, RC 16 %. Rta rápida: 2 meses. DOR 15 meses.	Plaquetopenia. Neutropenia. Alteraciones onda T.
Brentuximab Vedotin (Estudio ALCANZA)*	MF CD30+, SS R/R 1.8 mg/kg cada 3 semanas x 16 ciclos. Debe ser CD30+	RG 56.3 %. SLP mediana 17.2 meses. Rápida respuesta.	Neuropatía periférica (67 %)
Mogalizumab (Estudio MAVORIC)	Anti CCR4. MF y SS R/R. No disponible ni aprobado en Argentina.	RG 28 % y RC 6 % en MF. Mejor respuesta en SS (RG 68 % con RC 44%). Ideal en SS con alto número de células circulantes. Mediana de tiempo para respuesta: 1 mes. SLP 7.7 meses.	Erupción cutánea. Diarrea
Lenalidomida	MF y SS R/R ORC 28 % No aprobado en Argentina en esta indicación.	Mediana SLP 8 meses	Fatiga, efecto “flare” en piel, aumento de células de Sézary
Pembrolizumab	MF y SS R/R No aprobado en Argentina para esta indicación.	RG 27 % en SS SLP 65 % a 1 año.	Eventos adversos inmunomediados.

*Brentuximab Vedotin (anti CD30) 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 fungoide 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,

Los **tratamientos quimioterápicos**, en comparación con los agentes biológicos, suelen mostrar respuestas más rápidas y en un porcentaje mayor de pacientes. No obstante, se asocian frecuentemente a inmunosupre-

sión y toxicidad acumulativa, lo cual hace que queden reservados a estadíos avanzados de la enfermedad o en casos refractarios. Se describen en la **Tabla 8.**

Tabla 8. Tratamientos sistémicos quimioterápicos

Agente	Comentario	Respuesta	Eventos adversos
Metotrexate en dosis bajas VO	Buena tolerancia a la VO. Efecto dosis dependiente. De 20-30 mg/semana hasta 60-70 mg/semanal. Puede asociarse a corticoides, IFN, PUVA y Bexaroteno.	RG 34 %, RC 12 %	Citopenias. Alteración del hepatograma.
Pralatrexate	MF en recaída, refractarios y en casos transformados a célula grande. No disponible ni aprobado en Argentina	RG 25-58% monoterapia DOR: 2,2 meses SLP: 1,7 meses Mejores respuestas en combinación	Más citotóxico que el MTX
Mono-QT	Gemcitabine Clorambucilo Doxorrubicina liposomal. Fludarabina. Cladribine.		
Poli-QT	CHOP BV-CHP (CD30+) EPOCH CHOEP		

El tratamiento con quimioterapia permite obtener tasas 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.

Tratamiento del Síndrome De Sézary

Terapias combinadas: terapias sistémicas + terapias dirigidas a la piel

- Interferón 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

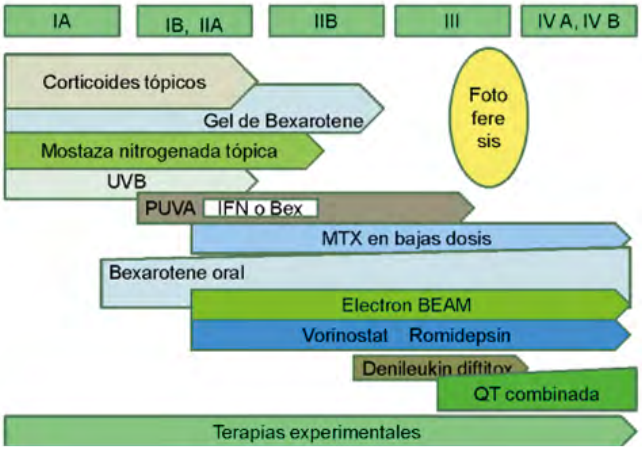
- Interferón alfa + bexarotene.
- Fotoféresis extracorpórea + otros inmunomoduladores (bexarotene, interferón alfa o gamma, metotrexate en dosis bajas solo o en combinación).
- Metotrexate en dosis bajas + interferón alfa.

A continuación, se describen las propuestas de tratamiento por estadío (Tabla 9 y Figura 1).

Estadío		Primera línea	Segunda línea y ulterior
Estadío I A	Manchas	Corticoides tópicos Exposición solar Observación	Mostaza nitrogenada PUVA RT localizada UVB
	Placas (con o sin manchas)	Mostaza nitrogenada RT localizada	Corticoides tópicos PUVA
Estadíos I B/ IIA	Manchas	Corticoides tópicos Mostaza nitrogenada PUVA RT localizada UVB	Baño de electrones Brentuximab vedotin IFN MTX PUVA + IFN PUVA + retinoides Retinoides
	Placas (con o sin manchas)	Mostaza nitrogenada PUVA RT localizada	Baño de electrones Brentuximab vedotin IFN MTX PUVA + IFN PUVA + retinoides Retinoides
Estadíos IIB		Baño de electrones IFN MTX Otras mono-QT RT localizada Retinoides	Brentuximab vedotin Poliquimioterapia Considerar alo-Tx
Estadío IIIA/IIIB		Baño de electrones Fotoféresis IFN MTX Retinoides	Brentuximab vedotin Mono-QT Considerar alo-Tx
Estadío IV		Baño de electrones Brentuximab vedotin Mono-QT Poli-QT RT localizada Considerar alo-Tx	
Síndrome de Sézary		Baño de electrones Clorambucilo-prednisona Fotoféresis Fotoféresis + retinoides Fotoféresis + IFN MTX PUVA-retinoides	QT Considerar alo-Tx

Opciones ordenadas en forma alfabética (no indican prioridad).
IFN interferón, *MTX* metotrexate, *RT* radioterapia, *Alo-Tx* allo trasplante.

Figura 1. Tratamientos para la MF según estadío



En síntesis:
- El tratamiento de la MF debe ser dirigido a la piel
- Si la enfermedad no pudiese ser suficientemente controlada, se agrega "terapia biológica" sistémica
- La poliquimioterapia agresiva raramente resulta adecuada

Transformación 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 2 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.

Rol del trasplante alogénico en el tratamiento de la micosis fungoide

El trasplante alogénico (TALO) constituye la única terapia potencialmente curativa para la micosis fungoide y el síndrome de Sézary, pero queda reservado para micosis fungoide en estadíos avanzados (II B a IV) y síndrome de Sézary que se hayan mostrado refractarios a múltiples terapias sistémicas y con un comportamiento clínicamente agresivo. Ofrece el beneficio del efecto de "injerto versus linfoma" lo cual contribuye a obtener remisiones prolongadas. Para que se constituya en una estrategia útil, la enfermedad debe estar controlada en remisión completa o en una respuesta parcial muy buena. Se recomienda incluir "electron beam" en el condicionamiento para evitar la recaída en piel luego del TALO.

Las diversas series incluyen pacientes sometidos a TALO mieloablativo y de intensidad reducida. A dos años muestran SLP del 30 al 60 % y SG del 50 a 70 %. La mortalidad relacionada con el tratamiento fue del 10 al 20 % al año (menor en TALO no mieloablativo), con una incidencia de enfermedad de injerto versus huésped agudo del 16 al 40 % y crónico del 28 al 56 %.

Linfomas cutáneos primarios de células B

Los linfomas B cutáneos primarios (LBCP) 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 *(ver clasificación OMS-EORTC 2018).*

Características histopatológicas y presentación clínica

Las características histopatológicas, clínicas, evolución y pronóstico de los LBCP se describen en las tablas 10 y 11.

Tabla 10. 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 centro- blastos.
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 LBZMCP.	PEG: B centrogerminal t (14;18), en 10-41%, sin significado clínico (más frecuente con pocos centro- blastos). Variaciones en el número de copias. Amplificación de la región 2p16.1 (C-REL);deleción de la región 14q11.2-q12.	PEG: B activada. Tras- locaciones 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%)

Tabla 11. 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
Epidemiología			
Frecuencia	25%	60%	10-20%
Edad (mediana)	50 años	50 años	70 años
Hombre/mujer	2/1 Algunos estudios europeos han propuesto su relación con la infección por Borrelia burgdorferi	1.5/1	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 y Estadificación

- Historia clínica/exploración física completa
- Laboratorio completo. Serologías (VHB, VHC, VEB, CMV, Borrelia burgdorferi).
- Citometría de flujo de sangre periférica (si se considera indicado).
- Estudios de imagen: TAC cuello, tórax, abdomen, pelvis o PET/TC.
- Biopsia MO:
  → Opcional en LBZMCP: en caso de que otras pruebas de estadificación previas resulten positivas.
  → Aconsejable en LCFCP: compromiso de médula ósea en alrededor del 10% de los casos.
  → Obligada en LBCG-TP y LBCG-IV.
- Exéresis ganglionar: en el caso de adenopatías palpables patológicas o mayores de 1,5 cm en su diámetro transversal, así como las detectadas mediante técnicas de imagen.

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 centrofolicular y 2% en linfoma marginal).

La ISCL y EORTC propusieron un nuevo sistema de estadificación para los linfomas cutáneos primarios no MF/no SS, basado principalmente en la extensión y el diámetro de las lesiones cutáneas, que se detalla en la tabla 12.

Tabla 12. Sistema de estadificación de la ISCL/EORTC para LCP no MF/no SS

T	**T1**	Compromiso único de la piel. T1a: Lesión solitaria < 5 cm. T1b: Lesión solitaria > 5 cm. 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. Compromiso cutáneo generalizado: T3a: lesiones múltiples que comprometen 2 regiones no contiguas.
	T2	
	T3	
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. LBDCG, TP: menor respuesta al tratamiento, mayor frecuencia de diseminación extracutánea, recaídas frecuentes y precoces; pobre sobrevida.
- **Extensión del compromiso cutáneo:** impacto pronóstico en la duración de la remisión y en sobrevida, principalmente en los subtipos LZMCP y LCFCP. En el LBDCG-TP el riesgo de recaída es alto aún en las formas localizadas.
- **CLIPI** (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.

Linfomas primarios cutáneos B infrecuentes

Úlcera mucocutánea VEB positiva

Es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos y/o de edad avanzada. Clínicamente suele presentarse como una úlcera única, superficial y bien circunscrita en la orofaringe (52%), la piel (29%) o el tracto gastrointestinal (19%). En un 16% de los casos puede ser multifocal. Tiene un curso indolente. El tratamiento consiste en eliminar o tratar la causa de la inmunosupresión.

Linfoma B de célula grande intravascular

Es un linfoma poco frecuente y agresivo, con una mortalidad superior al 80%. Clínicamente suelen manifestarse en forma de máculas o placas purpúricas, con telangiectasias o de aspecto livedoide. También puede presentarse en forma de nódulos cutáneos o subcutáneos y erupciones morbiliformes. Se localiza preferentemente en abdomen, región submamaria y parte proximal de extremidades. El compromiso extracutáneo es frecuente, especialmente SNC, así como hígado, intestino y riñón. El tratamiento es siempre sistémico con quimioterapia (R-CHOP + profilaxis SNC).

Tratamiento

Debido a la falta de estudios randomizados, las recomendaciones de tratamiento para los LBPC se basan en estudios retrospectivos pequeños y en experiencia institucional.

Los LCFCP y los LBZMCP muestran un comportamiento clínico indolente y el tratamiento es similar en ambos linfomas. Deben considerarse las características de la lesión, tamaño y localización. El tratamiento del LBDCG-TP es habitualmente sistémico, ya que su pronóstico es similar al del linfoma difuso de células grandes B (SG a 5 años del 50%).

Las recomendaciones terapéuticas se muestran en la tabla 13.

Tabla 13. Recomendaciones de tratamiento para los LBPC

	Extensión	1° línea	2° línea	Comentarios
LCFCP y LBZMCP	**Lesiones únicas (T1)**	Radioterapia local Cirugía	Rituximab Intralesional (IL) Antibiótico si Borrelia (áreas endémicas)	El dermatólogo podrá considerar en algún caso el uso intralesional de rituximab, interferón alfa o corticoides tópico.
	Enfermedad localizada (T2)	Radioterapia local	Rituximab IL Conducta expectante	
	Lesiones multifocales (T3)	Rituximab EV o IL	Corticoides tópicos o IL Conducta expectante	
	Enfermedad nodal o visceral	Quimioterapia (Clorambucilo, R-CVP R-CHOP)		
LBDCG, TP	**Única/localizada (T2)**	R-CHOP + RT local	RT local Rituximab EV	
	Multifocal (T3)	R-CHOP	Rituximab EV	

Conducta expectante: en aquellos pacientes con lesiones cutáneas multifocales asintomáticas, en los que el abordaje es complejo, puede estar justificada una actitud expectante, ya que no hay evidencia de que el tratamiento modifique el curso de la enfermedad.

Radioterapia local: 24-30 Gy (margen de 1 a 1,5 cm de piel sana). RC 99%. Recaída: 5%. Efectos adversos: alopecia, radiodermitis, hiperpigmentación, atrofia, cáncer de piel.
Cirugía: No hay consenso en la literatura en cuanto a los márgenes de resección exigidos. RC 98-100%, recidivas 40%.
Rituximab IL: 10-30 mg, 3 veces por semana, con un intervalo mensual (hasta la desaparición de la/s lesión/es). RG 70-90%. Recidiva 40-60%. Los efectos adversos suelen ser leves, siendo lo más frecuente, el dolor en el punto de inyección del fármaco.
Rituximab EV: 375 mg/m² semanal por 4 a 6 cursos. RG 100%. RC 55 y 83% en LBZMCP y los LCFCP, respectivamente. Recaídas 20% en LCFCP y 50% LBZMCP. Alrededor del 30% presentan efectos adversos locales (eritema, edema o exacerbación de las lesiones tras la infusión) y las reacciones infusionales suelen ser grado 1-2.
Quimioterapia: clorambucilo: RC 64%, recaída 33% en LBZMCP. R-CHOP: RC 85%, recaída 48% al 57% en LBZMCP y LCFCP.

Bibliografía

- Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood. 2019;133: 1703–1714.
- Villarreal LC, de Misa Cabrera RF, Canales SN. Guía multidisciplinar para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con linfoma cutáneo primario. 2021.
- Brazel D, Pinter-Brown L. SOHO State-of-the-Art Updates and Next Questions: A Modern Approach to the Systemic Treatment of Advanced CTCL. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2023;23: 401–409.
- Whittaker S, Hoppe R, Prince HM. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. Blood. 2016;127: 3142–3153.
- Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. Blood. 2009;114: 4337–4353.
- Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, 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, Specht L, Ladetto M, ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6: vi149–54.
- Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, 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;390: 555–566.
- Kempf W, Mitteldorf C. Cutaneous T-cell lymphomas-An update 2021. Hematol Oncol. 2021;39 Suppl 1: 46–51.
- Khodadoust MS, Rook AH, Porcu P, Foss F, Moskowitz AJ, Shustov A, et al. Pembrolizumab in Relapsed and Refractory Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A Multicenter Phase II Study. J Clin Oncol. 2020;38: 20–28.
- Haverkos B, Tyler K, Gru AA, Winardi FK, Frederickson J, Hastings J, et al. Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma: Management and Patterns of Recurrence at the Multimodality Cutaneous Lymphoma Clinic of The Ohio State University. Oncologist. 2015;20: 1161–1166.
- Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, Maubec E, Bagot M, Vergier B, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. Arch Dermatol. 2007;143: 1144–1150.
- Willemze R, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2009;20 Suppl 4: 115–118.
- Vitiello P, Sica A, Ronchi A, Caccavale S, Franco R, Argenziano G. Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas: An Update. Front Oncol. 2020;10: 651.
- Goyal A, LeBlanc RE, Carter JB. Cutaneous B-Cell Lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am. 2019;33: 149–161.

Linfomas en Pediatría

Abreviaturas:

LH / LHc:	linfoma de Hodgkin / linfoma de Hodgkin clásico
VEB:	virus de Epstein Barr
ROHA:	Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino
LHPLN:	linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular
BMO:	biopsia de médula ósea
IFRT:	involved field radiotherapy
ABVD:	doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina
PMBCL:	linfoma primario B de mediastino
LBL-B:	linfoma linfoblástico B
LBL-T:	linfoma linfoblástico T
TMO:	trasplante de médula ósea

Linfoma de Hodgkin en Pediatría

Linfoma de Hodgkin clásico

Introducción

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 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 sobrevida 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, estadío avanzado con afectación extranodal y mala respuesta al tratamiento.

El diagnóstico de LH requiere del estudio anatomo-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 Cotswold 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 estadío III y IV o estadío 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.
Evaluaciones de estadificación clínica requeridas:

- Historia clínica que incluya la caracterización de los síntomas B (pérdida de peso involuntaria > 10 % en los últimos 6 meses, fiebres inexplicables (> 38 °C), sudores nocturnos abundantes)
- Examen físico con mediciones de cualquier ganglio linfático palpable (en cm)
- Hemograma completo con fórmula diferencial
- Perfil metabólico completo (incluidos electrolitos, BUN, creatinina, bilirrubina, SGOT y SGPT)
- Velocidad de sedimentación globular (VSG)
- Evaluaciones deseables de estadificación clínica cuando estén disponibles
- LDH, fosfatasa alcalina y albúmina
- Serología para CMV, VIH, hepatitis A, B y C, toxoplasmosis y EBV
- Prueba de embarazo en sangre u orina para pacientes femeninas mayores de 10 años o pospuberales, independientemente de la edad
- Biopsias de médula ósea bilaterales, excepto para pacientes que se someten a PET de cuerpo entero
- Estudios de función pulmonar
- Ecocardiograma y ECG
- Derivación para criopreservación de esperma para pacientes masculinos cuando corresponda
- Visita introductoria con radioterapeutas

Factores pronósticos
Transversalmente todos los grupos cooperativos pediátricos coinciden en la enfermedad "bulky", la presencia de síntomas B y el estadío avanzado como marcadores de pronóstico adverso. El estudio por imágenes que se recomienda en la actualidad para la estadificación inicial y la evaluación precoz intratratamiento 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
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 de protocolos de investigación, los regímenes de quimioterapia intensiva han permitido la omisión de RT basada en la repuesta precoz y completa al tratamiento independientemente del riesgo, 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: estadíos 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 estadíos I-IIA con masa mediastinal con relación M/T ≥ 1/3, masa "bulky" nodal y ≥4 áreas nodales involucradas, estadíos IIIA. Alto riesgo es reservado para pacientes con estadío 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 (doxorrubicina, bleomicina, vincristina y etopósido) para pacientes en estadío 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 estadíos 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 riego 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 procarbazina en la combinación OPPA y la sustitución de metotrexato por procarbazina en la combinación COPP (OPA/COMP) resulta en una SLE sustancialmente inferior.
3) La sustitución procarbazina 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 procarbazina 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 adoptada por el grupo argentino en 2012 ha sido:

El tratamiento de la enfermedad va a depender del estadío 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 estadíos IA , II A supradiafragmático sin compromiso mediastínico o con M/T<0.33, sin compromiso de nódulos pulmonares y con < 4 sedes nodales de enfermedad, o los pacientes con estadío IA, IIA infradiafragmático 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 EXTRANODAL 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 estadíos II B, III B, IV A y IV B (estadíos 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 CICLOS 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/m²/día p.o. dividido en 3 dosis día 1 – 15	▌	▌	▌	▌	▌	▌	▌	▌	▌	▌	▌	▌	▌	▌	▌
Vincristina 1.5 mg/m² /día i.v.,dosis máxima: 2 mg día 1 + 8 + 15	▌							▌							▌

Doxorubicina 40 mg/m² /día i.v. en 1-6 horas infusión día 1 + 15	▌														▌
Etopósido 125 mg/m² / 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

COPDAC esquema

Prednisona/Prednisolona 40 mg/m²/día p.o. dividido en 3 dosis día 1 – 15	▌	▌	▌	▌	▌	▌	▌	▌	▌	▌	▌	▌	▌	▌	▌
Dacarbazina 250 mg/m² /día en 15 - 30-min. inf. día 1 – 3	▌	▌	▌												
Vincristina 1.5 mg/m² /día i.v.,dosis máxima: 2 mg día 1 + 8	▌							▌							
Ciclofosfamida 500 mg/m²/día i.v. en 60-min. inf. día 1 + 8 Hhidratación endovenosa con solución glucosa/ salina en un rango de 3 l / m²/ 24 horas	▌							▌							
Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

La dosis de Prednisona no debe superar los 100 mg y en pacientes adolescentes con sobrepeso al diagnóstico y en aquellos con riesgo incrementado de toxicidad a esta medicación considerar bajar la dosis y acortar el número de días de tratamiento.

Este esquema de tratamiento adoptado en la estrategia 11-EHP-12 del grupo pediátrico del GATLA iniciado en 2012 cuenta con más de 170 pacientes con un seguimiento mayor a 5 años y con los siguientes resultados presentados en ASH 2020:

- SG a los 5 años fue del 94 % para todos los pacientes (100 % para los pacientes de riesgo bajo e intermedio y 91 % para el alto riesgo) y la SLE a los 5 años fue del 88 % para todos los pacientes (100 % para los pacientes del bajo riesgo, 91 % para el riesgo intermedio y 84 % para el alto riesgo).
- El 95% de los pacientes del bajo riesgo y el 72% de los pacientes del riesgo intermedio no recibieron radioterapia.
- El 70 % de los pacientes del riesgo alto lograron RC después del 2do. ciclo OEPA y recibieron 20 Gy IFRT. Según hallan logrado RC o RP despuès del 2 do. ciclo OEPA, la SLE a 5 años en los pacientes del alto riesgo fue del 84 % y el 90 %, respectivamente.

Estos resultados pudieron reproducir en un contexto diferente la primer experiencia del grupo alemán. Dicho grupo luego como parte del intergrupo Euronet diseño un estudio que permitiò omitir la radioterapia en los pacientes que lograban la RC independintemente del riesgo gracias al tratamiento con una quimioterapia intensiva como lo es el règimen OEPA-COPDAC y al refinamiento de la definicion de la respuesta sin deterioro en los niveles de SLE.

Esta nueva estretegia forma parte hoy de las recomendaciones de las guías de la NCCNy la hemos incorporado actualmente en el Grupo GATLA como Addendum 2022:

- Los pacientes reciben el siguiente esquema de tratamiento y si logran RC LUEGO DEL SEGUNDO CICLO OEPA NO RECIBEN RADIOTERAPIA independientemente del riesgo:

Addendum GATLA 2022:
Riesgo Bajo: 2 ciclos OEPA y evaluación por PET/TC
Riesgo Intermedio: 2 ciclos OEPA evaluación por PET/TC y 2 ciclos COPDAC
Riesgo Alto: 2 ciclos OEPA evaluación por PET/TC y 4 ciclos COPDAC
RC: Desaparición de todos los síntomas y los sitios involucrados al diagnóstico deben lograr un score de Deauville menor o igual a 3.
En caso de lograr RP la radioterapia queda confinada a la irradiación del residuo captante en la evaluación interina a 21 Gy.
En caso de enfermedad estable o progresiva debe buscarse otra alternativa terapéutica.
Momento de inicio de la radioterapia:
La radioterapia se iniciará aproximadamente de 1 a 3 semanas después de completar la última administración de quimioterapia o tan pronto como los recuentos se hayan recuperado a > 500/mm³ y las plaquetas > 50 000/mm³ y se complete la planificación del tratamiento con radiación.

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 (Brentuximab+Bendamustina/Pembrolizumab) cuanto mayor sea el riesgo del paciente sobre todo en pacientes de alto riesgo inicial que recaen precozmente o son refractarios al esquema OEPA/COPDAC. Un paciente no debería recibir un anti PD-1 antes de haber recibido un esquema a base de Brentuximab en lo posible. 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.

Linfoma de hodgkin predominio linfocítico nodular

Respecto al subtipo histológico, tanto los niños como los adultos tratados por LHPLN tienen un pronóstico favorable, en particular cuando está localizado (estadío 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 estadíos tempranos.

La evaluación de la estadificación y respuesta correcta parece esencial, especialmente cuando se utilizan estrategias de baja dosis.

Para pacientes en estadío 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 estadío IA o IIA se sugiere tratamiento con 3 ciclos de CVP.

Para pacientes en estadío IA y resección incompleta o pacientes en estadío 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 tratados 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.

Esquema CVP:

Ciclofosfamida 500 mg/m² - día 1, vinblastina 6 mg/m² – días 1 y 8, y meprednisona 40 mg/m2 días 1 a 7.

Linfomas B maduros

Introducción

Durante los últimos 40 años, el pronóstico de niños con linfoma de Burkitt (LB) y Linfoma Difuso de Células grandes (DLBCL) ha mejorado significativamente, aumentando la sobrevida libre de eventos (SLE) a 2 años, de 45 a 90 %. Sin embargo, la sobrevida global (SG) en pacientes refractarios a la quimioterapia o recaídos es mala (≤30 %).

Los linfomas maduros en la población infantil, adolescente y adulta joven (CAYA) presentan características clínicas, inmunofenotípicas y genéticas únicas con comportamiento biológico diferente al de los adultos. La mayoría de los linfomas en la población CAYA ocurren como linfomas de novo.

Epidemiología

El LNH B maduro representa aproximadamente el 60 % de todos los LNH. La mayoría de los linfomas pediátricos de células B maduras se consideran de alto grado.

El linfoma de Burkitt (LB) representa el 80% de los linfomas no Hodgkin (LNH) B. Es más frecuente en hombres, con una mediana de 7,8 años La incidencia de LB disminuye después de los 14 años de edad, a 2 casos por millón entre los 15 y los 19 años.

El DLBCL representa entre el 10-20% de los LNH en niños y adolescentes, su incidenci aumenta durante la niñez con un promedio de 5,5 casos por millón entre los 15 y los 19 años. (Percy et al, 1999). Cuando

se incluyen adultos jóvenes (de 15 a 39 años), la incidencia aumenta a 1,45 casos por 100.000 (Blum et al, 2018).
El linfoma primario de células B mediastinal (PMBCL) representa el 2 % de los LNH B, siendo más frecuente en adolescentes mayores y a diferencia de LB y DLBCL, afecta más a mujeres que varones (Burkhardt et al, 2005; Gerrard et al, 2013).

Anatomía patológica

Clasificación OMS 2022

En la 5ª edición de la Clasificación de tumores hematolinfoides de la OMS (2022) , LNH comúnmente observados en la población CAYA, antes considerados entidades provisionales, se han actualizado a entidades definitivas.

A- Linfomas de Burkitt (LB)

La histología del linfoma de Burkitt se describe clásicamente como células monomorfas de tamaño mediano, con citoplasma basófilo, vacuolado, núcleos redondos a ovoides. Células mitóticas a menudo se identifican y los marcadores asociados con la proliferación, como Ki67, generalmente muestran una fracción de crecimiento muy alta (Swerdlow et al, 2008).
La mayoría de los casos de LB tienen una expresión constitutiva del oncogen MYC, impulsada por una translocación entre el gen de la cadena pesada de inmunoglobulina (IGH) en el cromosoma 14 con el gen MYC en el cromosoma 8, t (8; 14) (q24; q32). Translocaciones que involucran el gen de la cadena ligera kappa (IGK) en el cromosoma 2, t(2;8) (p12;q24), o el gen de la cadena ligera lambda (IGL) en el cromosoma 22, t(8;22) (q24;q11), ocurren con menor frecuencia.

- La detección de una translocación de IG::MYC no es absolutamente necesaria para el diagnóstico de LB, si se encuentra expresión de MYC en al menos el 80 % de las células y tiene características histológicas e inmunofenotípicas típicas se puede hacer diagnóstico
- Si la translocación IG::MYC es negativa excluye el diagnóstico de LB.
- La aplicación de solo una sonda de MYC no puede, por definición, verificar una fusión IG::MYC. BCL2 debe ser negativo ya que su presencia favorece el diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes (DLBCL)/linfoma de células B de alto grado (HGBL) con reordenamientos de MYC y BCL2.
- BCL6 es mayoritariamente negativo y favorece el diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes/ linfoma de células B de alto grado (HGBL).

El LB se caracteriza por:

- regulación positiva de los genes diana de MYC y de los genes de las células B del centro germinal (GC)
- disminución de la expresión de los genes asociados al factor nuclear (NF)-jB y los genes del complejo principal de histocompatibilidad de clase I. (Dave et al, 2006).

B- Linfomas difusos de células B grandes y linfomas de células B de alto grado

El DLBCL según su célula de origen puede derivar de células B de centro germinal (GC) o de células B activadas (ABC). En CAYA predomina el subtipo GC (Szczepanowski et al, 2017), estudios han demostrado que la complejidad genética del DLBCL aumenta con la edad. Los reordenamientos de BCL2 y/o BCL6 parecen ser menos comunes, lo que da como resultado una menor frecuencia de DLBCL/HGBL con reordenamientos de MYC y BCL2. Mientras que en adultos la extensa caracterización de perfiles mutacionales y expresión génica se ha utilizado para dividirlos en subgrupos con diferentes resultados, en CAYA no sucede lo mismo, lo que justifica la necesidad de más investigaciones.
Los linfomas B de alto grado (HGBL) son linfomas de células B grandes con reordenamientos MYC y BCL2 y/o BCL6 (es decir, linfomas de doble o triple hit), independientemente de la morfología.

C- Linfomas de células B de alto grado con aberraciones 11q

Los linfomas de células B de alto grado con aberraciones 11q representan un grupo raro de linfomas de células B maduras que son, por morfología e inmunofenotipo, similares al LB. A nivel molecular, exhiben aberraciones cromosómicas en 11q con ausencia de un reordenamiento IG::MYC. Este grupo de linfomas de células B de alto grado anteriormente llamados “Burkitt like” con aberraciones 11q ahora se conocen

como linfomas de células B de alto grado con aberraciones 11q (HGBL-11q). La nueva terminología refleja la descripción inicial de la entidad, ya que además de la presencia de la aberración 11q y la ausencia de la yuxtaposición IG::MYC, puede parecerse morfológicamente tanto a LB como DLBCL. Las aberraciones genéticas típicamente observadas en LB, como las mutaciones TCF3/ID3, generalmente están ausentes en HGBL-11q. Debido al hecho de que el tamaño celular puede variar y existen casos con morfología predominantemente de células medianas o pequeñas, los autores de la clasificación de la OMS consideraron que el término "linfoma de células B grandes" era engañoso en parte de los casos. aunque es un término aceptado alternativamente. Es importante señalar que el término "grado alto" se refiere a las características morfológicas y no al comportamiento clínico.
LB y HGBL-11q comparten un perfil de expresión génica de centro germinal, pero la ausencia de mutaciones en ID3, TCF3, SMARCA4 y CCND3 que normalmente se encuentran en LB, así como la presencia de mutaciones en GNA13, suelen favorecer el diagnóstico de HGBL-11q.

D- Linfomas de células B grandes
Se definen molecularmente dos entidades de linfomas de células B grandes (LBCL): LBCL ALK-positivo y LBCL con reordenamiento IRF4. La definición y el esquema de LBCL positivo para ALK no se ha modificado y la definición de LBCL con reordenamiento de IRF4 se ha perfeccionado.
El pronóstico de los linfomas de células B derivadas del centro germinal (GCB), incluido el linfoma folicular y el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), depende en gran medida de la edad. Los niños tienen mejores resultados que los adultos. No se sabe si esto se debe a las diferencias en las características del huésped, los protocolos de tratamiento o la biología del tumor, incluida la presencia de alteraciones cromosómicas. En el estudio de IGH en linfomas pediátricos y adultos se identificaron translocaciones cromosómicas que yuxtaponen el oncogen IRF4 junto a uno de los loci de inmunoglobulina (IG) como una aberración recurrente en el linfoma de células B maduras. El perfil de expresión génica de los linfomas positivos para IG/IRF4 difiere de otros subtipos de DLBCL. La positividad de IG/IRF4 se asoció con menor edad y mejores resultados. Este subtipo de linfoma disminuye significativamente con la edad.
Los reordenamientos de IRF4 pueden ocurrir en varios subtipos de neoplasias de células B, incluido el linfoma folicular, DLBCL, NOS y mieloma múltiple. Para el diagnóstico de LBCL-IRF4R, debe estar ausente BCL2, común en el linfoma folicular (de tipo adulto).
La fusión de IRF4 a uno de los tres loci IG debe ser documentada principalmente en casos de diagnóstico ambiguo. Los desequilibrios puros en el locus IRF4 en el cromosoma 6p25 son comunes en varias neoplasias malignas de células B y no deben ser considerados como "reordenamientos".

E- Linfoma mediastinal primario de células B grandes y linfoma de zona gris mediastinal
El linfoma primario de células B de mediastino (PMBCL) y el linfoma de la zona gris del mediastino (MGZL) derivan de las células B del timo y/o de las células B del centro (post)germinal. Presentan características morfológicas y fenotípicas que se superponen con el linfoma de Hodgkin clásico, pueden expresar CD30.
El PMBCL tiene algunas características genéticas similares al linfoma de Hodgkin, incluidas anomalías en el locus 9p24 que dan como resultado la regulación positiva de PD-L1 (CD274) y PD-L2 (PDCD1LG2) (Rosenwald et al, 2003), la sobreexpresión de genes en las vías NF-jB (Feuerhake et al, 2005) y JAK/STAT (Guiter et al, 2004).
Los linfomas con características similares a MGZL que se presenten fuera del mediastino deben considerarse y diagnosticarse como DLBCL, NOS.

F- Linfoma folicular pediátrico (PTFL) y linfoma de zona marginal ganglionar pediátrico (PNMZL)
El linfoma folicular de tipo pediátrico carece de la translocación BCL2 altamente recurrente en el linfoma folicular (de tipo adulto). Existe una superposición morfológica y genética entre las dos entidades; sin embargo, no hay evidencia suficiente para considerarlas en una misma entidad. Por lo tanto, queda por determinar mediante estudios adicionales si PNMZL y PTFL representan el espectro de una sola enfermedad de "linfoma folicular de tipo pediátrico con y sin diferenciación de la zona marginal" con variaciones en el espectro histológico.

Manifestaciones clínicas

Los sitios comunes de presentación de la enfermedad difieren entre el LB esporádico, endémico y relacionado con inmunodeficiencia en niños.
En pacientes con LB esporádico, el sitio más común es el abdomen, presentándose con distensión, dolor, náuseas, vómitos y sangrado gastrointestinal. Pueden tener invaginación intestinal relacionada con que el tumor. El segundo sitio de presentación más común son áreas ganglionares en la cabeza y el cuello. El compromiso de médula ósea y/o del sistema nervioso central (SNC) se da en un 20 % de los niños con LB pudiendo presentarse como leucemia sin compromiso ganglionar o abdominal.
Los niños con DLBCL presentan con mayor frecuencia enfermedad ganglionar con afectación de los ganglios periféricos, tanto en abdomen como mediastino. La afectación de la médula ósea y del SNC es menos común que en pacientes con LB (Reiter & Klapper, 2008).
Los pacientes con PMBCL generalmente son adolescentes, se presentan con una gran masa mediastinal, en la región tímica, a menudo con derrames pericárdicos o pleurales, pueden tener compromiso pulmonar (Giulino-Roth, 2018).

Estadificación:
Sistema Internacional de Estadificación del NHL Pediátrico se basa en los criterios de Murphy (St Jude) utilizado en base a ensayos clínicos según la extensión de la enfermedad.
Estadío I: Un tumor (extranodal) o área ganglionar (nodal) con la exclusión del mediastino o abdomen
Estadío II: Un tumor individual (extranodal) con afectación de los ganglios regionales. Dos o más áreas nodales en el mismo lado del diafragma. Tumor gastrointestinal primario, en la zona ileocecal con o sin participación de la mesentérica.
Estadío III: Dos tumores Individuales (extraganglionares) en lados opuestos del diafragma. Dos o más áreas nodales por encima y por debajo del diafragma. Todos los tumores primarios intratorácicos (mediastino, pleura, del timo). Enfermedad extensiva intraabdominal. Tumor paraespinal o epidural.
Estadío IV: CUALQUIERA de los anteriores con compromiso del SNC y / o afectación de la médula ósea
Estudios posteriores demostraron el impacto del valor de la LDH inicial, la resección quirúrgica y el compromiso de SNC como factores pronósticos. Al combinarse estos factores a la estadificación de Murphy se definen los grupos de riesgo, los cuales se utilizan para estratificar a los pacientes en su tratamiento.
El grupo BFM divide a los pacientes en cuatro grupos de riesgo (R1-R4), mientras que el French-American-British (FAB)/Lymphome Malins B (LMB) asigna a los pacientes a tres grupos (A, B y C) según el estadío y la resección.

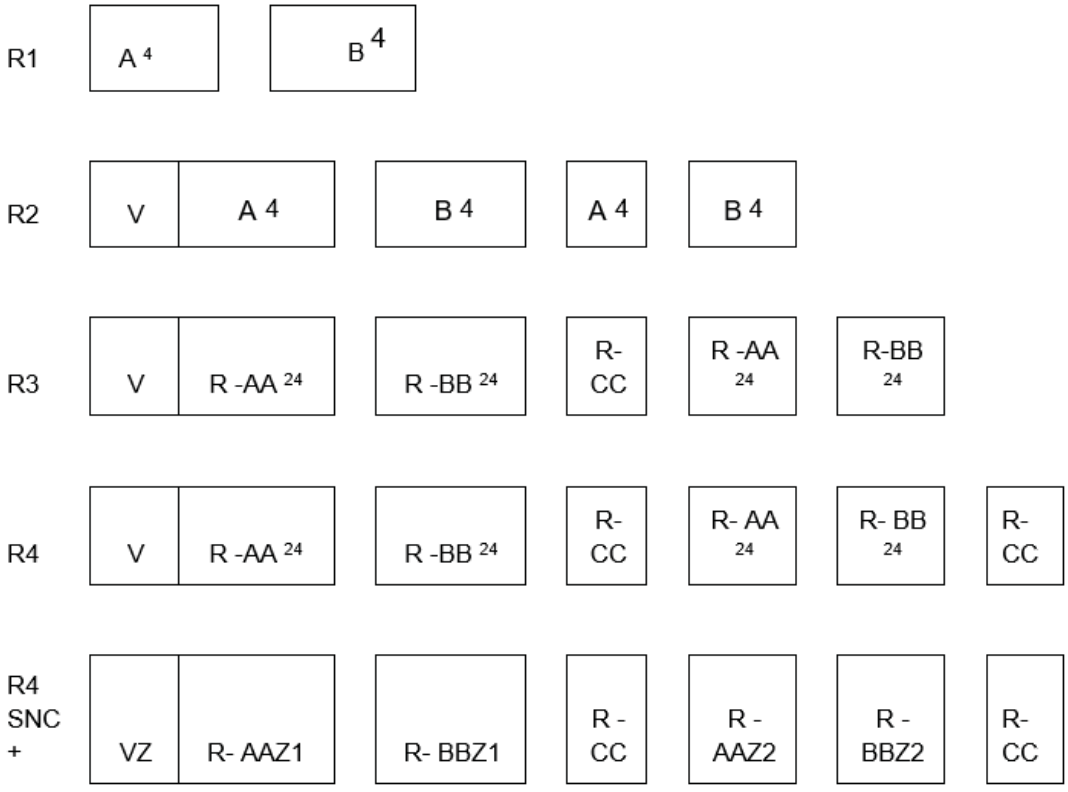
Grupo de riesgo	
1	Estadío I y II completamente resecado
2	Estadío I y II incompletamente resecado Estadío III y LDH <500 u/l
3	Estadío III y LDH 500 – 999 u/l Estadío IV o LLA– B con LDH <1000 u/l y sin compromiso del SNC
4	Estadío III – IV o LLA–B con LDH > 1000 u/l y/o compromiso de SNC

Según lo reportado por el grupo BFM, en etapas previas al tratamiento con rituximab, la SLE a 4 años para pacientes riesgo 1 y 2 es 94%, para riesgo 3, 84% y para riesgo 4 , 81% (Woessmann et al, 2005).

Tratamiento de LNH B maduros
El tratamiento eficaz para niños y adolescentes con LNH B maduros incluye el uso de cursos cortos e intensivos de poliquimioterapia, con el régimen definido por el grupo de riesgo del paciente. En pediatría, los estudios han incluido pacientes con LB y DLBCL y no han identificado diferencias en los resultados según la histología, excepto para PMBLC (Woessmann et al, 2005).
La terapia a menudo incluye una fase citorreductora, dada la alta incidencia de síndrome de lisis tumoral

significativo. El tratamiento del SNC con quimioterapia intratecal es tanto para aquellos compromisos del mismo como para la profilaxis.
Con excepción de un subgrupo de pacientes con PMBCL y para el control de los síntomas en el entorno paliativo, la radiación no se usa para el tratamiento de niños con linfoma de células B maduras.
El grupo de linfoma agresivo de células B maduras / Leucemia (B-NHL / B-LA) es el
subgrupo más grande de LNH en niños y adolescentes en el grupo NHL-BFM y representa el 50% de todos los pacientes recién diagnosticados. Comprende el Linfoma de Burkitt y la Leucemia de Burkitt (BL / B-AL), el Linfoma Difuso de Grandes Células B (DLBCL).
En el ensayo NHL-BFM 95 se realizó un estudio randomizado con el fin de reducir la tasa de mucositis grado III / IV acortando la duración de la infusión de Metotrexato de 24 horas a 4 horas sin afectar la SLE. Los resultados mostraron que para pacientes con volumen tumoral bajo (R1 / R2) un período de infusión de MTX más corto (4 horas) se asocia con una disminución de las tasas de mucositis sin cambiar la SLE. Sin embargo, en los pacientes con estadíos avanzados de B-NHL / B-AL (R3 / R4) el período reducido de infusión de MTX (4 horas) condujo a una tasa significativamente reducida de mucositis grado III /IV, pero también a un aumento significativo de recaídas.
En conclusión, la velocidad de infusión MTX puede reducirse en pacientes con baja carga tumoral pero no para los pacientes en estadíos avanzados.

Plan de tratamiento según la Guía de Tratamiento de Linfoma no Hodgkin pediátrico, GATLA, 2017:

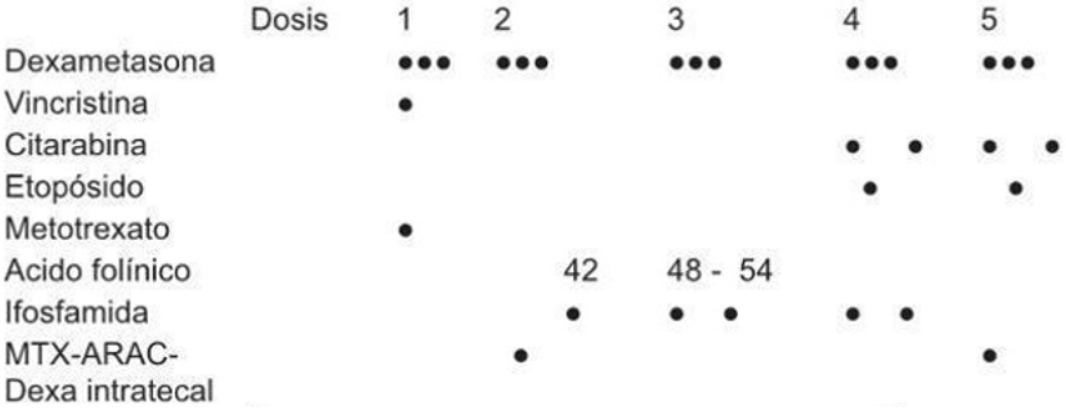


Tratamiento para grupo de riesgo 1 y 2
Los pacientes de bajo riesgo inscritos en el estudio FAB/LMB 96, tratados con dos ciclos de COPAD (ciclofosfamida, vincristina, prednisona, doxorrubicina) sin terapia intratecal, tuvieron una supervivencia libre de eventos (SLE) a los 4 años del 98,3 %. y supervivencia global (SG) del 99,2 % (Gerrard et al, 2008).
Los pacientes de bajo riesgo tratados en el estudio BFM95 con dexametasona, ifosfamida, metotrexato, citarabina, etopósido (ciclo 1) y dexametasona, ciclofosfamida, metotrexato, doxorrubicina (ciclo 2) y terapia intratecal, tuvieron una SLE a 3 años de 94 % (Woessmann et al, 2005).

Prefase V

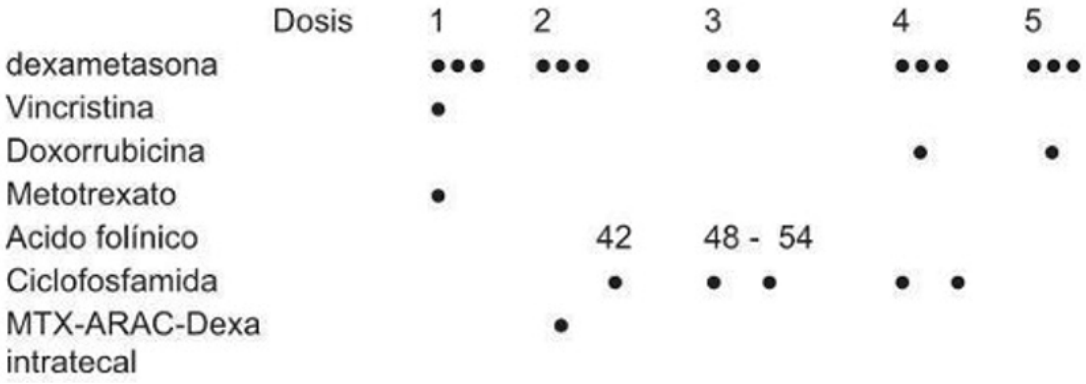
	Dosis individual	1	2	3	4	5
dexametasona		○ ○ ○	○ ○ ○	● ● ●	● ● ●	● ● ●
ciclofosfamida		●	●			
MTX/ARA-C/dexa intratecal		●		●		
Dexametasona	5mg/m2/día VO o EV en tres dosis, día 1 y 2 10mg/m2/día VO o EV en tres dosis los días 3,4 y 5					
Ciclofosfamida	200mg/m2/día a pasar en 1hs por vía endovenosa. Los días 1 y 2 Hidratación 3000ml/m2/día (fluidos balanceados) Profilaxis de cistitis: MESNA (uromitexan) 70mg/m2 EV . Hora 0,4 y 8despues de comenzar la ciclofosfamida.					

Bloque A



Vincristina 1,5,mg/m² día 1
Citarabina 150 mg/m² cada 12 hs días 4 y 5
Etoposido100 mg/m² día 4 y 5
Metotrexate 1gr/m² en 4hs
Ifosfamida 800 mg/m² cada 12 hs 5 dosis día 2, 3 y 4

Bloque B



Vincristina 1,5 mg/m² día 1
Doxorrubicina 25 mg/m² día 4 y 5
Metotrexate 1 gr/m² en 4 hs
Ciclofosfamida 200 mg/m² cada 12 hs, 5 dosis, día 3, 4 y 5

Tratamiento para grupo de riesgo 3 y 4

Cairo y colaboradores demostraron la expresión de CD20 en ≥98% de niños y adolescentes con linfoma de células B maduras tratados en el ensayo FAB/LMB 96 (Perkins et al, 2003).

CD20 es un excelente objetivo terapéutico ya que participa en la señalización de las células B y rara vez se elimina o internaliza (Barth et al, 2012). Rituximab, es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 de tipo I que induce la apoptosis de células B facilitando la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y complemento. Siendo seguro en combinación con quimioterapia. En adultos con DLBCL y LB aumentó significativamente la SG (Coiffier et al, 2002, 2010; Pfreundschuh et al, 2006; Dunleavy et al, 2013).

En pediatría la incorporación de rituximab en los regímenes de tratamiento de LNH B maduros ha sido foco de investigación durante la última década. El COG (Children's Oncology Group) completó un ensayo piloto de seguridad de un solo brazo, agregando seis dosis de rituximab a la terapia FAB para aquellos pacientes con enfermedad del grupo B (solo estadíos III y IV) y C (Goldman et al, 2013, 2014).

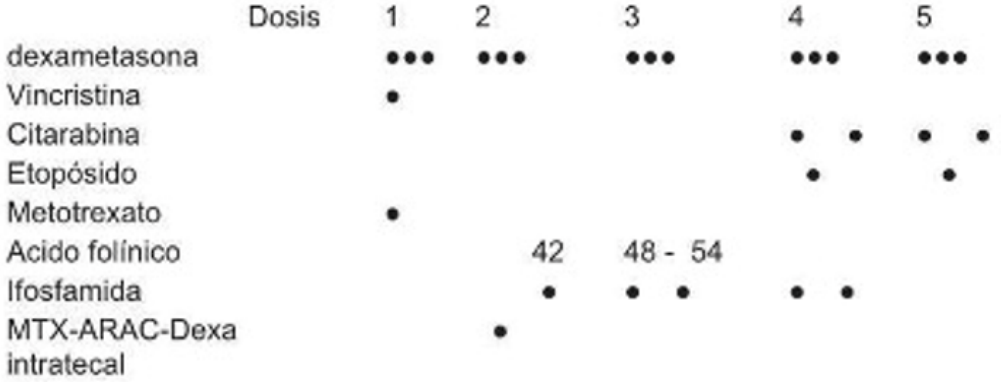
El ensayo Intergroup B-NHL Ritux 2010 fue un estudio prospectivo, fase III que incluyó a pacientes con enfermedad del grupo B en estadío III y IV con LDH aumentada, y pacientes del grupo C (Minard-Colin et al, 2016). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir quimioterapia FAB/LMB modificada con o sin rituximab. El análisis intermedio condujo al cierre temprano del estudio basado en la superioridad en la SG en la rama de rituximab. La SG a 1 año fue del 94 % en los pacientes aleatorizados para recibir rituximab y 86 % en el grupo estándar (Minard-Colin et al, 2016).

Actualmente, niños y adolescentes con linfomas B maduro riesgo intermedio y alto alcanzaron SG a 2 años de ≥95 % y 90 %, respectivamente, con el uso inmunoterapia con rituximab más quimioterapia (Barth et al., 2013; Goldman et al, 2013, 2014; Frazer et al, 2019).

Se requerirán futuros estudios cuidadosamente diseñados para determinar si la incorporación de rituximab en los pilares de la quimioterapia (FAB/LMB 96, COGANHL01P1, BFM-NHL-90) permitirá reducir la carga de quimioterapia en un intento de mantener una SG a los 2 años, con una reducción concomitante de las toxicidades agudas graves y/o las morbilidades a largo plazo (Miles et al, 2012; Cairo & Pinkerton, 2016; Goldman et al, 2018; Cairo & Beishuizen, 2019).

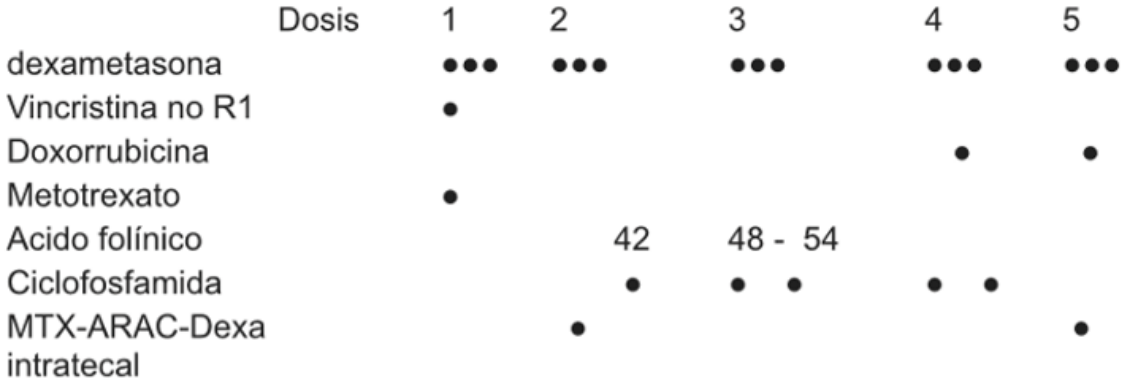
La guía actual de tratamiento de LNH 2017 del GATLA utiliza rituximab en pacientes riesgo 3 y 4 el día 0 de cada bloque de quimioterapia AA, BB, CC

Bloque R- AA



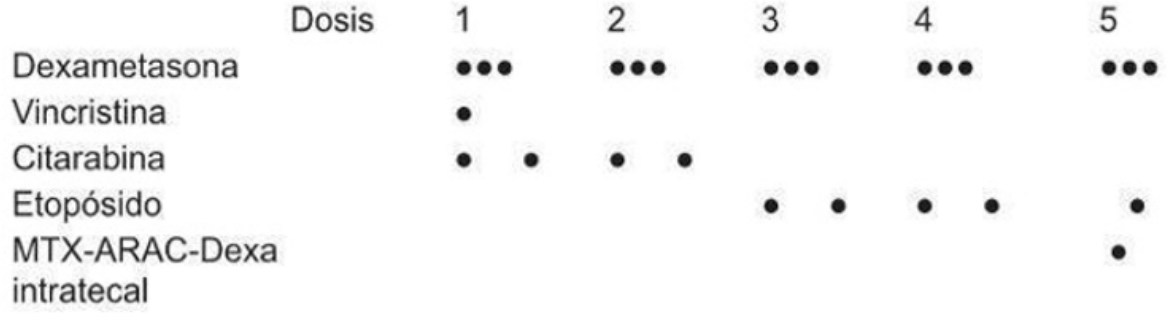
Rituximab 375 mg/m² dia 0
Vincristina 1,5 mg/m² dia 1
Citarabina 150 mg/m² cada 12 hs dias 4 y 5 (4 dosis)
Etoposido 100 mg/m² día 4 y 5
Metotrexate 5 gr/m² en 24 hs dia 1
Ifosfamida 800 mg/m²/dosis cada 12hs , 5 dosis días 2, 3 y 4

Bloque R-BB



Rituximab 375 mg/m² dia 0
Vincristina 1,5 mg/m² dia 1
Doxorrubicina 25 mg/m² dia 4 y 5
Metotrexate 5 gr/m² en 24 hs dia 1
Ciclofosfamida 200 mg/m² cada 12 hs 5 dosis dia 2, 3 y 4

Bloque R-CC



Rituximab 375 mg/m² dia 0
Vincristina 1,5 mg/m² dia 1
Citarabina 3 gr/m² cada 12 hs 4 dosis dia 1 y2
Etoposido 100 mg/m² cada 12 hs 5 dosis días 3, 4 y 5

Enfermedad mínima diseminada y enfermedad mínima residual

En la última década, varios estudios demostraron que la Enfermedad Mínima Diseminada (EMD) se busca en pacientes sin enfermedad demostrable en MO al diagnóstico. Se realiza mediante reacción en cadena de la polimerasa a larga distancia (LD-PCR) para pacientes t(8;14) positivos o mediante qRT-PCR para pacientes con reordenamientos de genes de inmunoglobulina (Ig) específicos. Es una herramienta podero-

sa para estratificar a los pacientes y monitorear la respuesta al tratamiento mediante enfermedad mínima residual (EMR) en sangre periférica después de la terapia de inducción y consolidación, su persistencia se asoció con menor sobrevida
Recientemente el grupo de estudio AIEOP mostró que agregando una dosis de rituximab después del primer curso de quimioterapia a pacientes con EMR positiva vs, presentaron mejor pronóstico en comparación con los pacientes con EMR positivos tratados solo con quimioterapia. El próximo análisis de los resultados de EMD/EMR en los ensayos Inter B-NHL ritux 2010 (NCT01516580) y B-NHL 2013 (NCT03206671) aportara más datos sobre el rol de rituximab, EMR y EMD.

Tratamiento de Linfoma Primario de Células B mediastinal (PMBCL)
El PMBCL es un LNH-B relativamente raro, que ocurre con mayor frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes con predominio femenino. La enfermedad se presenta comúnmente como enfermedad voluminosa y extensión local. Los niños y adolescentes con PMBCL tratados en ensayos pediátricos de linfoma de células B maduras que no incluyeron rituximab no tuvieron los mismos resultados que aquellos con DLBCL o LB. La SG a 5 años para los 42 pacientes tratados en el estudio LMB/FAB 96 fue del 66 % y para los 30 pacientes en estudios BFM secuenciales fue del 70 % (Seidemann et al, 2003; Gerrard et al, 2013).
La evaluación del régimen que contiene rituximab, DA-EPOCH-R (etopósido ajustado en dosis, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina, rituximab) en niños y adolescentes mostró los siguientes resultados: el grupo BFM informaron una SG a 2 años del 92,8 % en una serie de 15 pacientes (Woessmann et al, 2013), mientras que una revisión retrospectiva norteamericana que incluyó a 38 pacientes pediátricos describió una SG del 81 % (Giulino-Roth et al., 2017).
El ensayo intergrupal B-NHL Ritux 2010, que incluyó un estudio de un solo brazo de DA-EPOCH R de pacientes con PMBCL, tuvo una SG a 2 años del 69 % (Burke et al, 2017). Queda por definir la terapia óptima para los pacientes con esta enfermedad. Dado que los pacientes diagnosticados con PMBCL son en su mayoría adolescentes y adultos jóvenes, se requerirán estudios intergrupales que incluyan pacientes pediátricos y adultos.

Recaídas
La sobrevida niños y adolescentes con linfoma de células B maduras recaídos o refractarios es inferior al 30 % (Anoop et al, 2012; Jourdain et al, 2015).
Rituximab en combinación con ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido) (R-ICE) es un régimen inicial de uso común para pacientes pediátricos con linfoma de células B maduras en recaída según los resultados de un estudio de un solo brazo (Griffin et al, 2009). De los 20 pacientes evaluables en este estudio del COG, 12 respondieron y 6 se sometieron a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TACPH). Aquellos que no respondieron a R-ICE tuvieron una supervivencia muy corta (Griffin et al, 2009).
Para los pacientes con enfermedad que responde a la quimioterapia, el TMO se considera fundamental en la terapia. El TMO alogénico puede proporcionar un beneficio de control de la enfermedad sobre el TMO autólogo, por el efecto de injerto contra linfoma; sin embargo, los datos hasta la fecha no han mostrado una clara ventaja de supervivencia (Gross et al, 2010; Giulino-Roth et al, 2013).
En el análisis de pacientes pediátricos mostró que las mutaciones de TP53, se asocian significativamente con mayor incidencia de recaídas (25 ± 4 % frente a 6 ± 2 %, p 0,0002). Esto identifica un marcador molecular prometedor para la incidencia de recaídas en LB pediátrico que podría usarse en futuros ensayos clínicos.
El análisis de la combinación de estos 2 parámetros pronósticos (EMD y mutación TP53) será de mucha importancia en el futuro próximo, permitiendo la identificación de pacientes de muy alto riesgo de recaída, intensificando el tratamiento para disminuir el porcentaje de la misma.

LINFOMAS LINFOBLASTICOS
Introducción
El linfoma linfoblástico (LBL) representa el 25-35 % de todos los linfomas no Hodgkin (LNH) en la infancia y la adolescencia. El 70 a 80%, es de origen T, mientras que 20 a 25% deriva de linfoblastos B. Con

la terapia actual, la SG y la SLE y libre de eventos supera el 80 %. Un desafío adicional es el pronóstico sombrío de los pacientes con enfermedad refractaria o recidivante.

Clínica

El LBL-T afecta 2,5 veces más a niños que a niñas, la mediana de edad al diagnóstico es 9 años (Burkhardt et al, 2005). El 60% de los pacientes con T-LBL presentan masa mediastinal anterior que surge del timo, la cual puede causar compresión de las vías respiratorias o síndrome de la vena cava superior, se acompaña frecuentemente de derrames pleurales o pericárdicos. Un tercio de los pacientes asintomáticos muestran reducción en las dimensiones traqueales cuando se evalúa por Tac de tórax. La mayoría de los pacientes con T-LBL se presenta con enfermedad diseminada (etapa III o IV de Murphy). Presentan infiltración de la médula ósea (MO) entre un 15 y 20% de los pacientes. Menos del 5% muestran sistema nervioso central (SNC) Entre el 10 y 20 % de las neoplasias precursor se presentan como B-LBL (Minard-Colin et al, 2015). El 75% de los LBL B de ocurren en niños menores de 6 años. Si bien pueden existir diferencias sutiles a nivel molecular entre B-LBL y B-ALL se consideran un espectro de la misma entidad de enfermedad, distinguiéndose LBL por tener una compromiso de MO de <25% (Schraders et al, 2009). Las lesiones óseas osteolíticas (26%) y las lesiones cutáneas o subcutáneas (23%) son los sitios más comunes de enfermedad. (Ducassou et al., 2011). Solo el 6% de los pacientes pB-LBL tienen enfermedad del SNC en el momento del diagnóstico. En contraste con T-LBL, la mayoría de los pacientes con B-LBL se presentan con enfermedad en estadíos I-II (Lin et al, 2000; Ducassou et al,2011)

Los líquidos drenados se pueden utilizar para el diagnóstico. Es recomendado iniciar tratamiento con esteroides, tomar medidas para prevenir y tratar el síndrome de lisis tumoral y evitar la sedación o la anestesia Después de la estabilización de la condición clínica, que ocurre generalmente después de 1 o 2 días se recomiendan realizar punción lumbar, de médula ósea y/o biopsias

Estadificación

La estadificación modificada de Murphy o St. Jude se utiliza LBL B y T. La extensión de la enfermedad se evalúa mediante imágenes del cuello, tórax, abdomen y pelvis, punción lumbar con recuento de células de líquido cefalorraquídeo, citología, aspirado de MO y biopsia de médula. Comúnmente son estadificados con tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear (RMN)

Los datos sobre el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa (FDG) en niños y adolescentes con LNH son limitados. Podría ser útil en la evaluación de respuesta luego de uno o dos ciclos de quimioterapia en pacientes con estadíos avanzados. Se sabe que existen algunas causas de falso positivo en niños con masa residual después del tratamiento, la cual puede ser debido a infecciones e inflamación, hiperplasia tímica, grasa o efecto del factor estimulante de colonias de granulocitos.

Dado que existen pocos datos disponibles sobre estudios con FDG-PET en pacientes pediátricos con LBL, no puede considerarse una herramienta estándar para el diagnóstico o la evaluación de la respuesta. Las guías de tratamiento de LNH pediátrico 2017, grupo GATLA, no incluye evaluación de PET quedando a criterio de cada investigador su utilización

Diagnóstico

El diagnóstico de LBL se realiza por anatomía patológica, estudios citogenéticos y moleculares del material de las biopsias o aspirados o líquidos enviados para estudio. En LBL B se observaron deleciones de genes de IKZF1 y PAX5 con similar frecuencia que en LLA. Las deleciones de la cadena gamma (marcador del reordenamiento normal de la cadena ligera) estaban presentes en el 22 % de los casos de LBL B, pero en 1% de muestras pacientes con LLA B , lo que aumenta la posibilidad de que LBL B sea derivado de una etapa más madura de la ontogenia de las células B (Meyer et al, 2017). Reordenamientos que involucran al KMT2A gen y BCR ABL no se describieron en LBL B (Pui et al, 2017). Se necesita más estudios para identificar alteraciones que podrían ser utilizadas para la estratificación del riesgo.

El Grupo Europeo para la Clasificación Inmunológica de Leucemias (EGIL) estableció pautas para la inmunofenotipificación de las leucemias. BFM y AIEOP-BFM establecen características en el inmunofenotipo de leucemia aguda early T (ETP) y de fenotipo mixto (MPAL) (Dworzak et al, 2018), las cuales son utilizadas T-LBL con muestras de fluidos y derrame pleural drenado. Se define por la expresión de CD7, baja

intensidad de CD5 y ausencia de expresión de CD1a, CD4 y CD8 (Coustan-Smith et al, 2009a; Zhang et al, 2012; Usted et al, 2015).
En un análisis de COG en 180 niños y adolescentes con LBL T se muestra un perfil inmunológico similar a T-ALL, pero con mayor incidencia de doble positividad CD4/CD8, lo que indica un fenotipo más maduro (Patel et al, 2012). Cuando se analizan en subgrupos según el inmunofenotipo no hubo diferencias estadísticamente significativas en SLE y SG. El fenotipo early T se presenta en el 10-15% de pacientes con T-ALL y en el 14% de los T-LBL. Con los protocolos de tratamiento actuales no hay diferencias significativas en el pronóstico (Patrick et al, 2014).
El PMBCL es un LNH-B relativamente raro, que ocurre con mayor frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes con predominio femenino. La enfermedad se presenta comúnmente como enfermedad voluminosa y extensión local. Los niños y adolescentes con PMBCL tratados en ensayos pediátricos de linfoma de células B maduras que no incluyeron rituximab no tuvieron los mismos resultados que aquellos con DLBCL o LB. La SG a 5 años para los 42 pacientes tratados en el estudio LMB/FAB 96 fue del 66 % y para los 30 pacientes en estudios BFM secuenciales fue del 70 % (Seidemann et al, 2003; Gerrard et al, 2013).
La evaluación del régimen que contiene rituximab, DA-EPOCH-R (etopósido ajustado en dosis, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina, rituximab) en niños y adolescentes mostró los siguientes resultados: el grupo BFM informaron una SG a 2 años del 92,8 % en una serie de 15 pacientes (Woessmann et al, 2013), mientras que una revisión retrospectiva norteamericana que incluyó a 38 pacientes pediátricos describió una SG del 81 % (Giulino-Roth et al., 2017).
El ensayo intergrupal B-NHL Ritux 2010, que incluyó un estudio de un solo brazo de DA-EPOCH R de pacientes con PMBCL, tuvo una SG a 2 años del 69 % (Burke et al, 2017). Queda por definir la terapia óptima para los pacientes con esta enfermedad. Dado que los pacientes diagnosticados con PMBCL son en su mayoría adolescentes y adultos jóvenes, se requerirán estudios intergrupales que incluyan pacientes pediátricos y adultos.

Alteraciones genéticas en LBL T

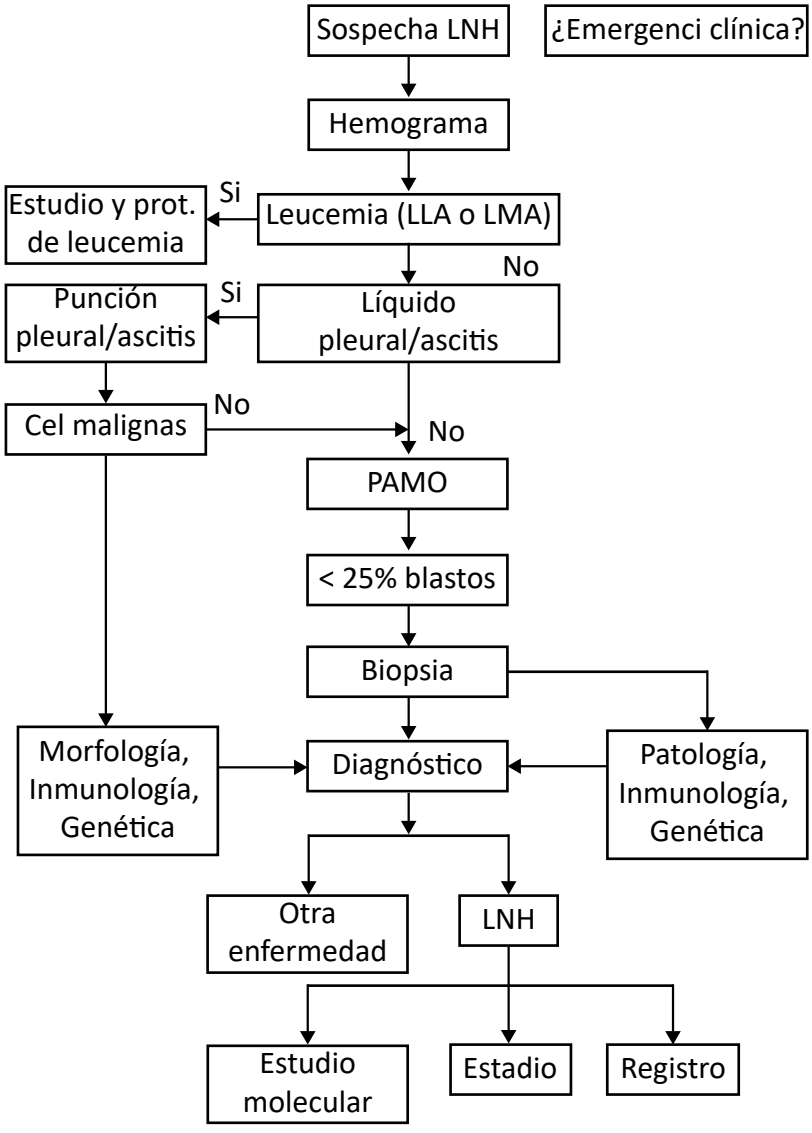
1. Mutaciones NOTCH1 y / o FBXW7
Las mutaciones en NOTCH1 y / o FBXW7 se observan en un 50% de los pacientes pediátricos con LLA T (T-LLA) las cuales se asocian a mejor sobrevida y respuesta al tratamiento. Callens y colaboradores también observaron una asociación significativa de mutaciones NOTCH1 con mejor SLE. La correlación fue incluso mayor teniendo en cuenta las mutaciones en NOTCH1 y / o FBXW7

2. Pérdida de heterocigosidad de cromosoma 6q
En un análisis descriptivo retrospectivo de pacientes pediátricos T-LBL, la pérdida de heterocigosidad (LOH) en la región cromosómica 6q14-24 (LOH6q) se asoció con mayor riesgo de recaída. Estos pacientes fueron tratados de acuerdo con las estrategias de tratamiento LNH-BFM.

3. Mutaciones de PTEN
En una cohorte de 114 pacientes pediátricos, las mutaciones de PTEN se han detectaron en el 15% de los casos (17/114) con SLE a 5 de 59% para pacientes mutados vs 82% no mutados (Bonn y Burkhardt 2014). El efecto pronóstico desfavorable de las mutaciones de PTEN parece ser anulado por el impacto pronóstico favorable de NOTCH1 ya que cuando se asocian ambas mutaciones se observa mejor SG (Balbach et al, 2016).

La relevancia pronóstica de factores como edad, sexo, estadío, presencia de mediastino nivel de LDH en masa y en suero (Burkhardt et al, 2016) no son utilizados en los sistemas de estratificación actuales. En el protocolo NHL-BFM 90, NHL-BFM 95 y EURO-LB 02, pacientes estadío I/II no recibieron el protocolo II de reinducción II. En LBL T, se sabe que el número de pacientes con enfermedad en estadío I/II es muy bajo, en EURO-LB 02, solo 8 de 233 pacientes con LBL T (3%) fueron diagnosticados con enfermedad en estadío I/II (Landmann et al, 2017). Es importante destacar que no hubo diferencias en la SLE en pacientes con LBL T estadío III en comparación con estadío IV. Pacientes con LBL T y compromiso de SNC tuvieron

una SG a 5 años de 62 % vs 82 % en paciente sin enfermedad. (Termühlen et al, 2013). Los parámetros clínicos resultaron ser insuficientes, por lo que los esfuerzos están dirigidos a la caracterización molecular de LBL T. Podrían ser de importancia pronóstica las aberraciones en el cromosoma 6q14-24, las mutaciones de NOTCH1 (y FBXW7) y las mutaciones de PTEN.
Dichas alteraciones serán de evaluación en el futuro según surja oportunidad de estudios moleculares para nuestro grupo de pacientes.



Tratamiento

La estrategia de tratamiento BFM para linfoma linfoblástico se basa en el régimen de tratamiento del grupo ALL-BFM. Consiste en una inducción de 9 semanas, una consolidación de 8 semanas y una reinducción de 7 semanas seguido de una etapa de mantenimiento por vía oral hasta una terapia de duración total de 2 años. Los mejores resultados se obtuvieron en el ensayo NHL-BFM 90 con una EFS de 90%.2 En el protocolo posterior NHL-BFM 95 se evaluó contra el control histórico si la irradiación craneal profiláctica se puede omitir en pacientes sin compromiso del SNC y estadíos avanzados de la enfermedad. Los resultados estadísticos de l ensayo muestran que la irradiación craneal puede omitirse en los pacientes sin compromiso del SNC. Sin embargo, la EFS del ensayo NHL-BFM 95 era inferior a la del ensayo NHL-BFM 90.
El ensayo EURO-LB 02 del Grupo Cooperativo Europeo para LNH pediátrico (EICNHL) aceptó que el protocolo NHL-BFM 90 debía ser el brazo de referencia del estudio EURO-LB 02. Los objetivos princi-

pales fueron:

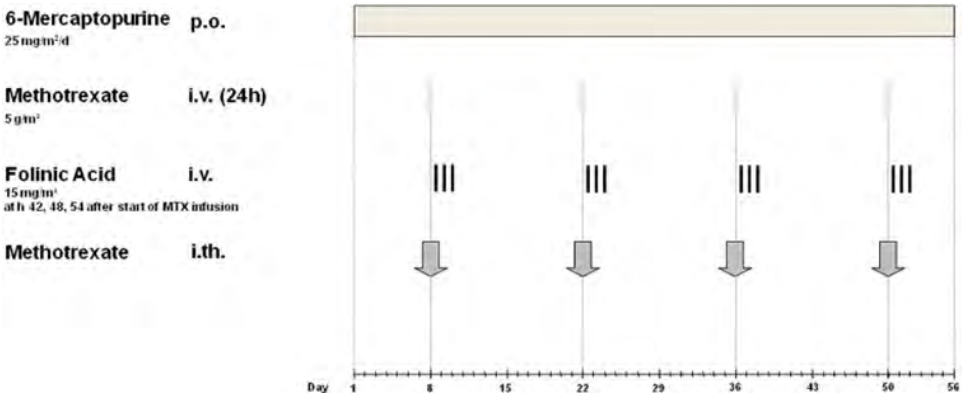
- Evaluar la SLE de pacientes que reciben prednisona o dexametasona durante el tratamiento de Inducción (protocolo I)
- Evaluar si el mantenimiento estándar hasta completar 24 meses de tratamiento puede reducirse a 18 meses de duración total de la terapia (calculada desde el primer día de tratamiento).

El reclutamiento de pacientes comenzó en abril de 2004 y se detuvo en septiembre de 2008 debido a la alta tasa de muertes relacionadas con el tratamiento. Los SLE en EURO-LB 02 fue inferior a la SLE de 90% del ensayo NHL-BFM 90 y 95. Las toxicidades reportadas fueron las esperadas. La tasa de recaídas aisladas o combinadas del SNC fue mayor que en ensayos previos.
Posteriormente a dicho estudio la recomendación fue administrar el tratamiento del protocolo NHL-BFM 90 con el que se que obtuvieronmejores resultados.

Esquema de tratamiento:

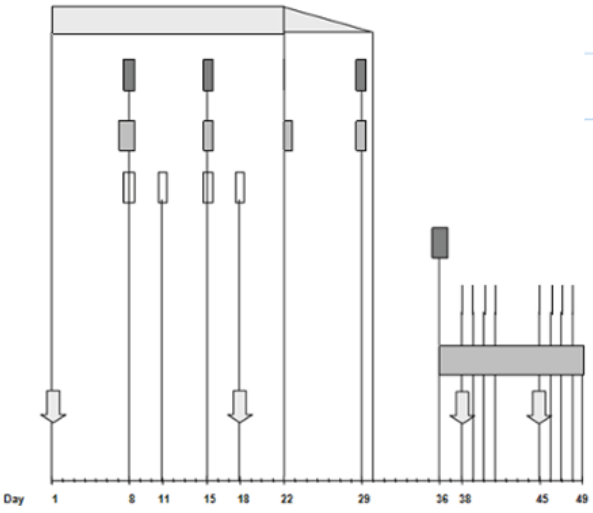
1. Omite a irradiación craneal profiláctica en pacientes con SNC negativo. Esto ya fue introducido en los ensayos NHL-BFM 95 y EURO-LB 02.
2. Dosis de 10.000 U/m2 de la E Coli Asparaginasa en el protocolo I de inducción. Esta dosis se administró en el ensayo NHL-BFM 90, se redujo a 5.000 U/m2 en el ensayo NHL-BFM 95 y se incrementó de nuevo en protocolo EURO-LB 02.
3. Los pacientes con compromiso del SNC positivo al momento del diagnóstico reciben irradiación craneal con 18 Gy si el paciente tiene dos años de edad o más, 12 Gy Los menores de dos años no se irradian.
4. En el caso de una reducción tumoral al día 33 del protocolo I adecuada, definida como una reducción de al menos el 35% del volumen tumoral no se indica ningún tratamiento local adicional. Esta modificación se introdujo en los ensayos NHL-BFM 95 y EURO-LB 02 y no condujo a un aumento de las recaídas locales.
5. Dos PL adicionales con Metotrexato en el protocolo I y el protocolo II para todos los pacientes. Esto se basó en el aumento de recaídas observadas en EURO-LB 02.

Esquema de tratamiento para Linfoma Linfoblástico
Protocolo Mm



Reinducción PII

Dexametasona 10 mg/m²/d	v.o.
Vincristina 1.5 mg/m²/d (max. 2 mg)	i.v.
Doxorrubicina 30 mg/m² /d	i.v. (1h)
E. coli Asparaginasa 10 000 U/m² /d	i.v. (1h)
Cyclophosphamida 1 000 mg/m²/d	i.v. (1h)
Citarabina 75 mg/m²/d	i.v.
6-Tioguanina 60 mg/m²/d	v.o.
Metotrexate	i.t.



Recaída / Progresión

Los LBL B y T en recaída o refractarios continúan teniendo tasas de sobrevida entre 10 y 30% (Schmidt & Burkhardt, 2013).

Los datos disponibles de LBL recaídos muestran que los pacientes sin tratamiento de altas dosis de quimioterapia seguido de TMO autólogo o alogénico casi no tienen posibilidad de cura. En cuanto a la discusión si el TMO autólogo o alogénico es superior, según datos disponibles se observa una tendencia hacia mayor mortalidad relacionada al TMO pero mayor probabilidad de sobrevida libre de enfermedad luego del TMO alogénico en comparación con autólogo. Sin embargo, el número absoluto de pacientes publicados demasiado pequeño para establecer conclusiones definitivas

Bibliografía

- 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
- Veron D et al. Risk-Adapted Therapy with ABVD for Low- and Intermediate-Risk Patients and Oepa-Copdac for High Risk Patients Plus Involved-Field Radiation Therapy (IFRT) Based on Prognosis at Diagnosis and Early Response: Results from Pediatric Argentinian Collaborative Group Gatla Study for Children and Adolescents with Hodgkin Lymphoma. Blood; Volume 136, Supplement 1, 5 November 2020, Page 13.

- Mauz-Körholz C et al. Response-adapted omission of radiotherapy and comparison of consolidation chemotherapy in children and adolescents with intermediate-stage and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (EuroNet-PHL-C1): a titration study with an open-label, embedded, multinational, non-inferiority, randomised controlled trial. The LANCET Oncology; Volume 23, ISSUE 1, p125-137, January 2022
- Egan, G., Goldman, S. & Alexander, S. Mature B-NHL in children, adolescents and young adults: current therapeutic approach and emerging treatment strategies. Br. J. Haematol. 185, 1071–1085 (2019).
- Cairo, M. S. & Beishuizen, A. Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: current perspectives. Br. J. Haematol. 185, 1021–1042 (2019).
- Burkhardt, B. & Hermiston, M. L. Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities. Br. J. Haematol. 185, 1158–1170 (2019).
- Larose, H., Burke, G. A. A., Lowe, E. J. & Turner, S. D. From bench to bedside: the past, present and future of therapy for systemic paediatric ALCL, ALK. Br. J. Haematol. 185, 1043–1054 (2019).
- Woessmann, W. et al. Progressive or relapsed Burkitt lymphoma or leukemia in children and adolescents after BFM-type first-line therapy. Blood 135, 1124–1132 (2020).
- Minard-Colin, V. et al. Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. J. Clin. Oncol. 33, 2963–2974 (2015).
- Hochberg, J., Flower, A., Brugieres, L. & Cairo, M. S. NHL in adolescents and young adults: A unique population. Pediatr. Blood Cancer 65, e27073 (2018).

Anexo de tratamientos

R-CHOP

Rituximab	375 mg/m²	IV	Día 0
Ciclofosfamida	750 mg/m²	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m² (máx 2 mg/día)	IV	Día 1
Doxorrubicina	50 mg/m²	IV	Día 1
Prednisona	100 mg	VO	Días 1-5

Cada 21 días

R-CVP

Rituximab	375 mg/m²	IV	Día 0
Ciclofosfamida	750 mg/m²	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m² (máx 2 mg/día)	IV	Día 1
Prednisona	40 mg/m²	VO	Días 1-5

R-miniCHOP

Rituximab	375 mg/m²	IV	Día 0
Ciclofosfamida	400 mg/m²	IV	Día 1
Vincristina	1 mg/m²	IV	Día 1
Doxorrubicina	25 mg/m²	IV	Día 1
Prednisona	40 mg	VO	Días 1-5

ESHAP

Etopósido	40 mg/m²	IV	Días 1-4
Metilprednisolona	500 mg	IV	Días 1-4
Cisplatino	25 mg/m²	IV	Días 1-4
Ara-C	2000 mg/m²	IV	Día 5

Gotas oftálmicas con dexametasona.

MINE

Ifosfamida	1330 mg/m²	IV	Días 1-3 (IC)
Mesna	1330 mg/m²	IV	Días 1-3 (IC)
Mitoxantrona	8 mg/m²	IV	Día 1
Etopósido	65 mg/m²	IV	Días 1-3

DA-EPOCH-R

Rituximab	375 mg/m²	IV	Día 1
Etopósido	50 mg/m²	IV	Días 1-2-3-4 (IC)
Vincristina	0.4 mg/m²	IV	Días 1-2-3-4 (IC)
Doxorrubicina	10 mg/m²	IV	Días 1-2-3-4 (IC)
Ciclofosfamida	750 mg/m²	IV	Día 5
Prednisona	60 mg/m²	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) y Ara-C.

Ciclos 1, 3, 5 y 7:			
Ciclofosfamida (CFM)	300 mg/m²	IV	En 2 hs cada 12 hs por 6 dosis en los días 1-3.
Mesna	600 mg/m²	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
Doxorrubicina	50 mg/m²	IV	Día 4
Dexametasona	40 mg/día	IV/VO	Días 1-4 y 11-14.
Ciclos 2, 4, 6 y 8:			
MTX	1 g/m²	IV	200 mg/m² en 2 hs, luego 800 mg/m² 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	3 g/m² (1 g/m² 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 x 10^9/L (luego de haber discontinuado el G-CSF al menos por 24 hs) y el recuento de plaquetas mayor a 60 x 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/m²	IV	Día 1
Doxorrubicina	75 mg/m²	IV	Día 1
Vincristina	2 mg	IV	Día 1
Prednisona	100 mg	IV	Días 1-5

Altas dosis de Ara-C:

Infusión endovenosa en 3 hs.

< 60 años	3 gr/m²	IV	
> 60 años	2 gr/m²	IV	
Rituximab	375 mg/m²	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.

DHAP

Cisplatino	100 mg/m²	IV (IC) en 24 hs.	Día 1
Ara-C	2 gramos/m² cada 12hs	IV en 3hs	Día 2
Dexametasona	40 mg/día	IV o VO	Día 1 a 4

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/m²	IV IC	Día 2
Mesna	5000 mg/m²	IV IC	Día 2
Mesna		Se recomiendan 12 a 24 hs adicionales de MESNA en IC	
Carboplatino	AUC = 5*, 800mg (máxima)	IV	Día 2
Etopósido	100 mg/m²	IV en 2hs	Días 1-3
Filgrastim	5 ugr /kg/día	SC	Días 5-12

* Fórmula de Calvert: Usar AUC = 5
https://www.easycalculation.com/es/medical/carboplatin-dose-calculator.php

BENDAMUSTINE

Bendamustine	120 mg/m²	IV	Días 1 y 2

R-BENDAMUSTINE

Rituximab	375 mg/m²	IV	Día 1
Bendamustine	90 mg/m²	IV	Días 1 y 2

Obinutuzumab bendamustine

Obinutuzumab	1000 mg	IV	Día 1, 8 y 15 el primer ciclo. Día 1 a partir del 2do ciclo
Bendamustine	90 mg/m²	IV	Días 1 y 2

Ciclos cada 28 días

Polatuzumab rituximab bendamustina

Rituximab	375 mg/m²	IV	Día 0
Bendamustina	90 mg/m²	IV	Día 1 y 2*
Polatuzumab vedotin*	1.8 mg/kg	IV	Día 1**

Cada 21 días x 6 ciclos máximo.
*Día 0 y 1 luego del ciclo 1
**Día 0 luego del ciclo 1

R-CHOEP

Rituximab	375 mg/m²	IV	Día 0
Ciclofosfamida	750 mg/m²	IV	Día 1
Doxorrubicina	50 mg/m²	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m²	IV	Día 1
Etopósido	100 mg/m²	IV	Día 1 al 3
Prednisona	100 mg	VO	Días 1 al 5

Ciclos cada 21 días

R Lenalidomida

Rituximab	375 mg/m²	IV	Día 1, 8, 15,22 de ciclo 1 luego día 1 ciclo 1 a 6
Lenalidomida	20 mg	VO	Días 1 a 21 ciclo 1 a 12

Cada 28 días

IGEV

Ifosfamida	2000 mg/m²	IV	Días 1 al 4
Mesna	2600 mg/m²	IV	Días 1 al 4
Gemcitabina	800 mg/m²	IV	Día 1
Vinorelbine	20 mg/m²	IV	Día 1
Metilprednisolona	100 mg	VO	Días 1 al 4

Cada 21 días

GEDOX/GEMOX

Gemcitabina	1000 mg/m2	IV	Días 1 y 8
Oxaliplatino	100 mg/m²	IV	Días 1 y 8
Dexametasona	40 mg	IV o VO	Días 1 al 4

GEDOX/GEMOX (otro)

Gemcitabina	1200 mg/m²	IV	Días 1 y 8
Oxaliplatino	100 mg/m²	IV	Día 1
Dexametasona	40 mg	IV o VO	Días 1 al 5

GEMP-P

Gemcitabina	1000 mg/m²	IV	Días 1, 8 y 15
Cisplatino	100 mg/m² IV	IV	Día 15
Metilprednisolona	1000 mg	VO o IV	Día 1 al 5

Ciclos cada 28 días

GVD

Gemcitabina	800 mg/m²	IV	Días 1 y 8
Vinorelbine	15 mg/m²	IV	Días 1 y 8
Doxorrubicina LIPOS.10 mg/m²	10 mg/m²	IV	Días 1 y 8

ABVD

Adriamicina	25 mg/m²	IV	1 y 15
Bleomicina	10 mg/m²	IV	1 y 15
Vinblastina	6 mg/m²	IV	1 y 15
Dacarbazina	375 mg/m²	IV	1 y 15

BEACOPP
(En negrita y entre paréntesis las dosis que corresponden al BEACOPP escalado)

Bleomicina	10 mg/m²	IV	8
Etopósido	100 **(200)** mg/m²	IV	1 a 3
Doxorrubicina	25 **(35)** mg/m²	IV	1
Ciclofosfamida	650 **(1200)** mg/m²	IV	1
Vincristina	1.4 mg/m² (máximo 2 mg)	IV	8
Procarbacina	100 mg/m²	VO	1 a 7
Prednisona	40 mg/m	VO	1

BEGEV

Gemcitabina	800 mg/m²	IV	Día 1 y 4
Bendamustina	90 mg/m²	IV	Día 2 y 3
Vinorelbine	20 mg/m²	IV	Día 1
Meprednisona	100 mg	VO	Días 1 a 4

Cada 21/28 días

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 ha reportado toxicidad infusional > grado 2.

Anti PD1

Nivolumab	3 mg/kg	EV	Cada 14 días
Pembrolizumab	200 mg	EV	Cada 21 días

Brentuximab vedotin - AVD

Brentuximab	1.2 mg/kg	IV	1 y 15
Adriamicina	25 mg/m²	IV	1 y 15
Vinblastina	6 mg/m²	IV	1 y 15
Dacarbazina	375 mg/m²	IV	1 y 15

*La profilaxis con factores estimulantes de colonias granulocíticas es imperiosa.

Brentuximab vedotin - CHP

Brentuximab	1.8 mg/kg	IV	Día 1
Ciclofosfamida	750 mg/m²	IV	Día 1
Doxorrubicina	50 mg/m²	IV	Día 1
Prednisona	100 mg	VO	Días 1-5

Belinostat

Belinostat	1000 mg/m²	IV	Días 1 a 5

Ciclo cada 21 días

Inhibidores de la Bruton tirosina kinasa

Ibrutinib	560 mg/día (L. Manto)	VO	Continuo. Hasta toxicidad o progresión de enfermedad
	420 mg/día (LLC/MW)	VO	
Acalabrutinib	100 mg c/12 hs	VO	
Zanubrutinib	160 mg c/12 hs o 320 mg/día	VO	

MATRIX

Inmunoquimioterapia en inducción. MATRIX (RamaC)

Agente	Dosis	Administración
Metotrexato	3.5g /m² 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/m²	Días 2 y 3 (cada 12 hs, en infusión EV de 3 horas)
Rituximab	375 mg/m²	Días -5 y 0
Tiotepa	30 mg/m2 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

Metrotexate ARA C

Metotrexato y citarabina. Estudio IELSG#20

Agentes	Dosis	Administración
Metotrexato	3.5 g/m² 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/m² 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
Filgrastrim 300 mcg día desde día 6

R-CODOX-M R-IVAC (esquema Magrath modificado)

R-CODOX-M <65 años (ciclo 1 y 3)			
Rituximab	375 mg/m²	IV	Día 1 y 10
Vincristina	1.4 mg/m² (máx. 2mg)	IV	Día 1 y 8
Doxorrubicina	40 mg/m²	IV	Día 1
Ciclofosfamida	800 mg/m²	IV	Día 1
Ciclofosfamida	200 mg/m²	IV	Día 2-5
Metotrexato	3000 mg/m²	IV	Día 10
Leucovorina	15 mg/m²	IV-VO	A las 36 hs de inicio de metotrexato cada 3 horas hasta dosaje <0,1 umols/L
Citarabina	70 mg	Intratecal	Días 2 y 4
Metotrexato	12.5 mg	Intratecal	Día 15
G-CSF	300 mcg	SC	Día 13 hasta neutrófilos>1000/mm³
R-CODOX-M >65 años: Todo el esquema igual excepto el metotrexato (ciclo 1 y 3)			
Metotrexato	1000 mg/m²	IV	Día 10

R-IVAC <65 años (ciclo 2 y 4)			
Rituximab	375 mg/m²	IV	Día 1 y 10
Etopósido	60 mg/m²	IV	Día 1-5
Ifosfamida	1500 mg/m²	IV	Día 1-5
Mesna	1500 mg/m²	IV	Día 1-5
Citarabina	2000 mg/m²	IV c/ 12 hs	Día 1-2
Metotrexato	12.5 mg	Intratecal	Día 5
Prednisona	0.5%	Intraocular	Días 1-5

G-CSF	300 mcg	SC	Día 7 hasta neutrófilos >1000/mm³
R-IVAC >65 años: Todo el esquema igual excepto citarabina e ifosfamida.(ciclo 2 y 4)			
Citarabina	1000 mg/m²	IV	Días 1-2
Ifosfamida	1000 mg/m²	IV	Días 1-5

Regimen Magrath reduce dosis de metotrexato y citarabina. Mostró SLP a 2 años de 64% y en alto riesgo SLP 2 años 49%. (1996)

IMPORTANTE: medidas para evitar inyección accidental en el LCR.
La vincristina es una droga vesicante, incolora, quese 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 mielodisplásicas y neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas

Coordinadoras:
Enrico, Alicia
aliciaenricomattos@gmail.com

Quarchioni, Micaela
mquarchioni@hbritanico.com.ar
micaquar@hotmail.com

Autores:
Alfonso, Graciela
Arbelbide, Jorge
Basquiera, Ana Lisa
Belli, Carolina
Crisp, Renée
González, Jacqueline
Iastrebner, Marcelo
Kohan, Dana
Kornblihtt, Laura
Lincango Yupanki, Marco
Novoa, Viviana
Patiño, Ana Flavia
Pereyra, Patricio
Perusini, Agustina
Rivas, María Marta

Declaración de conflictos de interés:
Alicia Enrico declara haber recibido honorarios por parte de los laboratorios Novartis, Pfizer y Bristol por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Graciela Alfonso declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Pint Pharma, Raffo, Roche y Janssen por concepto de asesorías. Ana Lisa Basquiera declara haber recibido honorarios por parte de Bristol Myers por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Carolina Belli declara haber recibido honorarios por parte de BMS por concepto de asesorías. Marcelo Iastrebner declara haber recibido honorarios por parte de BMS y Abbvie por concepto de conferencias, consultorías y actividades educativas en las que ha participado. María Marta Rivas declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, BMS, Amgen, Varifarma y Pfizer por concepto de conferencias, actividad educativa, fondos para miembro de equipo, consultorías y asesorías científicas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Neoplasias mielodisplásicas 645
Introducción 645
Diagnóstico 645
Hematopoyesis clonal, otras entidades asociadas y síndrome de VEXAS 646
Diagnóstico morfológico 647
Histopatología de la médula ósea 648
Citometría de flujo 649
Estudio citogenético 650
Estudios moleculares 651
Clasificaciones 652
Clasificación OMS 2022 652
Clasificación ICC 2022 653
Neoplasias mieloides con *TP53* mutado 655
Neoplasias mieloides secundarias 655
SMD post terapia citotóxica (SMD pCT) 655
Neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal 656
Neoplasias mielodisplásicas hipoplásicas (SMD-h) 657
Sistemas de predicción de riesgo 658
IPSS-Revisado 658
IPSS-Molecular 659
Tratamiento 660
SMD de bajo riesgo 660
1. Recomendaciones para el tratamiento de la anemia 660
- 1.1 Soporte transfusional 660
- 1.2 Agentes estimulantes de la eritropoyesis 661
- 1.3 Luspatercept 661
- 1.4 Lenalidomida 661
- 1.5 Agentes hipometilantes 661
- 1.6 Tratamiento inmunosupresor 662
2. Recomendaciones para el tratamiento quelante del hierro 662
3. Recomendaciones para el manejo de la neutropenia 662
4. Recomendaciones para el manejo de la trombocitopenia 662
5. Indicaciones de trasplante hematopoyético 663
SMD de alto riesgo 663
1- Indicaciones de trasplante hematopoyético 663
2- Tratamiento hipometilante 664
3- Quimioterapia intensiva 664
4- Fallo a hipometilantes 664
Anexo esquemas de tratamiento y criterios de respuesta 665
Bibliografía recomendada 667

Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas 669
Introducción y clasificación 669
1. Leucemia mielomonocítica crónica 669
Diagnóstico 669
Tratamiento 674
2. Neoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica con neutrofilia-Leucemia mieloide crónica atípica 675
Diagnóstico 675
Tratamiento 677
3. Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con sideroblastos en anillo/SF3B1mutado y trombocitosis (SMD/NMP-SA-T, ARSA-T o SMD/NMP-*SF3B1*-T) 677

Diagnóstico 677
Tratamiento 678
4. Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa-NOS 679
Bibliografía recomendada 680

Neoplasias mielodisplásicas

Introducción

Las neoplasias mielodisplásicas (SMD) o síndromes mielodisplásicos son enfermedades clonales de las células progenitoras hematopoyéticas que se caracterizan por presentar hematopoyesis ineficaz con alteraciones funcionales y morfológicas, desarrollo de citopenias periféricas y la posibilidad de evolucionar a LMA. Tienen una mediana de presentación de 70 años con un 25% de los pacientes diagnosticados >80 años. La incidencia global es de 3-4 casos cada 100.00 habitantes/año en USA y aumenta a 20 cada 100.000 en >70 años. Menos del 5% de los casos pueden ser diagnosticados en edades pediátricas y presentar características especiales. Cade destacar que en esta guía sólo se desarrollarán las SMD del adulto.

Son entidades muy heterogéneas, ya que tienen una fisiopatología compleja con origen en mecanismos de desregulación inmune/inflamatoria, desregulación de la apoptosis y múltiples eventos genómicos.

Un hecho de gran importancia en la actualidad es el descubrimiento de la relación entre la hematopoyesis clonal y las comorbilidades, lo que sugiere una interacción entre la SMD y el desarrollo de otras afecciones, como la enfermedad cardiovascular.

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica se inicia con la presencia de citopenia/s persistente/s. El diagnóstico de certeza es complejo. El hematólogo deberá realizar un protocolo de estudio amplio que permita descartar otras causas de citopenias (Tablas 1, 2 y 3).

Tabla 1. Algoritmo diagnóstico

Sospecha de SMD

▼

Citopenia/s persistente

▼

Descartar causas secundarias de citopenias

Hemograma completo, recuento reticulocitario,
Morfología FSP
Dosaje de EPO, folatos, Vit. B12, homocisteína, ferremia/transferrina (% sat. Tf), ferritina, TSH y LDH
Colagenograma
Inmunohematología/búsqueda de clon HPN
Antecedentes familiares y personales
Síntomas

▼

Medulograma. Tinción de Perls en búsqueda de sideroblastos en anillo (SA),
Anatomía patológica de MO,
Estudio citogenético y molecular.
Estudio del inmunofenotipo por citometría de flujo.

▼

Confirmación diagnóstica: criterios mínimos y morfológicos según OMS 2016

Clasificación OMS 2022/ICC 2022

▼

Plan terapéutico: considerar sistemas de predicción de riesgo + edad + estado funcional + comorbilidades

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales

• Deficiencia de vitamina B12, hierro y folatos.
• Exposición a metales pesados y otros tóxicos.
• Terapéutica citotóxica reciente.
• Inflamación, incluyendo cáncer y enfermedades reumatológicas.
• Infecciones virales como parvovirus B19, HIV, hepatitis C y B.
• Enfermedad crónica hepática, alcoholismo, hiperesplenismo e hipertensión portal.
• Enfermedad renal.
• Neoplasias mieloproliferativas.
• Otras insuficiencias medulares: adquiridas o congénitas.
• Efectos colaterales de otras medicaciones.

Si bien la presencia de estas situaciones no excluye completamente la SMD, obliga a un mayor esfuerzo diagnóstico.

Tabla 3. Criterios mínimos diagnósticos de SMD según Consenso Internacional 2016.

(A) Pre-requisitos esenciales

1. Al menos una citopenia persistente ≥4 meses: Hb <11 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 MO. Displasia eritroide (o ≥15% de SA o ≥5% SA con mutaciones en *SF3B1*), displasia granulocítica y/o megacariocítica.
2. Porcentaje de blastos en el aspirado de MO entre 5-19% y/o 2-19% en SP.
3. Anomalías cromosómicas recurrentes características (cariotipo convencional o FISH) (Tabla 8).

(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 7).
2. Datos moleculares de clonalidad (detectados por secuenciación): mutaciones relacionadas con SMD.
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 4)

(A) y no (B) con 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).

La OMS en 2022 propuso armonizar los límites de las citopenias para CCUS, SMD y SMD/NMP en Hb < 12 g/dL, y 13 g/dL en mujeres y hombres respectivamente, recuento absoluto de neutrófilos < 1,8x10⁹/L o plaquetas < 150 x10⁹/L.

Hematopoyesis clonal, otras entidades asociadas y síndrome de VEXAS.

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 (Tabla 4).

- **ICUS:** citopenia idiopática de significado incierto. Citopenia(s) periférica(s) persistente(s) 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 o LMA (>al 80% en 5 años) dependiendo del patrón mutacional.
- **CHIP:** hematopoyesis clonal de potencial indeterminado. Presentan mutaciones somáticas y bajo riesgo de progresión a neoplasia hematológica (0,5-1%/año) si no hay antecedente de terapia previa. No hay citopenias ni displasia. Estos individuos poseen un riesgo incrementado de padecer enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares isquémicos y mortalidad por otras causas no hematológicas.

Tabla 4. Hematopoyesis clonal, SMD y condiciones relacionadas

Característica	ICUS	IDUS	CHIPc	CCUS	SMD
Mutación somática	-	-	+/-[a,b]	+/-[a, b]	+/-
Cariotipo clonal	-	-	+/- [a,b]	+/-[a, b]	+/-
Displasia en MO[c]	-	+	-	-	+
Citopenia	+	-	-	+	+
Tratamiento	Observación			Obs / Soporte / Factores de crecimiento	Según el riesgo

a: hallazgos citogenéticos diferentes de los mencionados en la tabla 8, en al menos 2 metafases, y/o mutaciones somáticas con una frecuencia alélica ≥ 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, NMPc y LMA). Mientras que, las mutaciones en DNMT3A, ASXL1 y TET2, el valor predictivo es menor. DNMT3A, ASXL1, TET2, RUNX1, JAK2, PPM1D y TP53 figuran como los hallazgos más frecuentes.

c: teniendo en consideración el límite del 10% recomendado por la OMS 2016.

Se debe tener en cuenta que tanto la hemoglobinuria paroxística nocturna como las aplasias medulares pueden presentarse con citopenias clonales y evolucionar a SMD.

Sindrome de VEXAS

Recientemente la ICC 2022, reconoce al **síndrome VEXAS (Vacuolas, Enzima E-1, ligado al cromosoma X, Autoinflamatorio, Somático)** como una entidad con hematopoyesis clonal.

A finales de 2020 se describió el síndrome VEXAS como una enfermedad autoinflamatoria causada por mutaciones somáticas en el gen *UBA1* en los progenitores mieloides. El gen *UBA1* codifica la enzima E-1 activadora de la ubiquitina, necesaria para iniciar la ubiquitinación, una modificación postraduccional que regula la señalización intracelular, la degradación de las proteínas y es clave en la autofagia.

Se presenta en varones adultos con fiebre recurrente, artralgias/artritis, condritis auricular/nasal, dermatosis neutrofílica, inflamación pulmonar, trombosis venosas y diferentes tipos de vasculitis. Los análisis muestran una respuesta de fase aguda elevada y anemia macrocítica. Es frecuente la coexistencia de mielodisplasia, y son características las vacuolas citoplasmáticas en precursores mieloides y eritroides en médula ósea.

Los glucocorticoides a dosis medias-altas son eficaces, pero el resto de fármacos inmunosupresores, convencionales o biológicos, muestran una eficacia limitada o ausente. Azacitidina se ha asociado con una buena respuesta, en pacientes con SMD acompañante. El aloTCPH parece ser la única terapia curativa hasta el momento.

El síndrome VEXAS ha supuesto un cambio de paradigma en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinflamatorias y las vasculitis sistémicas.

Diagnóstico morfológico de SMD. Evaluación del medulograma y FSP (Tabla 5).

Es la base fundamental para la construcción del diagnóstico y la estratificación de riesgo.

Se recomienda realizar:

- Frotis de calidad 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. Tinción Perls en MO.
- 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%.
- **El CD34+ en citometría de flujo no de deber reemplazar al recuento de blastos por citomorfología: los blastos pueden ser CD34 negativos.** Por CMF la muestra puede hemodiluirse. Por IHQ en BMO puede ser útil cuando el aspirado se hemodiluye o no puede obtenerse.

Tabla 5. Morfología altamente sospechosa 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 MO

Se recomienda tomar una muestra entre 2-4 cm. Debe contener al menos 10 espacios medulares analizables. La histopatología permite:

- Excluir otras patologías.
- Evaluar celularidad medular, ajustada a la edad (generalmente es hipercelular, pero, puede ser normo o hipocelular).
- Describir disposición arquitectural, conservación o pérdida de la topografía normal de las progenies y alteraciones citomorfológicas, especialmente en la serie megacariocítica.
- Detectar reacciones estromales. Con técnica de reticulina se estudia la trama fibrilar reticular, 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: un panel mínimo recomendable incluye CD34 (células progenitoras), marcadores megacariocíticos (CD61), mieloperoxidasa (serie mieloide), 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. Para mastocitos se utiliza: CD117 y triptasa. La expresión proteica de *TP53*, que no se observa en la MO normal, se evalúa sobre núcleos celulares excluyendo megacariocitos y se gradúa en forma cualitativa como débil, moderada y fuerte. Se recomienda informar el porcentaje de células intensamente positivas. ya que este dato puede correlacionarse con la presencia de mutaciones y se cita como de valor pronóstico independiente en la predicción de riesgo de evolución a LMA.

Nivel de evidencia 2 A

Citometría de flujo (CMF)

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 las SMD con displasia unilinaje 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 (no incluido en los índices de predicción de riesgo):
- 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 mieloide clonal (Tablas 6 y 7).

La CMF debe interpretarse integrada y, de ser posible, informada junto a la citomorfología, citogenética, molecular e histopatología.

Recomendaciones

- Enviar la MO a un laboratorio con todas las variables del análisis inmunofenotípico estandarizadas *(European Leukemia Net, 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 MO ya que permite evaluar los distintos estadíos madurativos de las poblaciones hematopoyéticas.
- El procesamiento de la muestra debe realizarse dentro de las 24 hs conservándose a temperatura ambiente.
- Anticoagulante recomendado: EDTA.
- La contaminación de la muestra con sangre periférica puede alterar los valores porcentuales de las células genuinamente medulares.

Tabla 6. Alteraciones fenotípicas más frecuentes en células precursoras de la MO con SMD

Progenitores CD34+ mieloides
• 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, CD2, CD7 y/o CD56).
• dispersión lateral de la luz (SSC) anormal (granularidad).
Progenitores CD34+ linfoides
• disminución relativa (porcentaje de CD19+ CD10+ en el *gate* CD34+)
• ausencia de expresión de CD79a citoplasmático

Tabla 7. Alteraciones fenotípicas en células maduras de la MO con SMD

Serie granulocítica neutrófila
• 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, CD5, CD7).
• 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).
Serie monocítica
• 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, CD15.
• expresión de antígenos linfoides (CD56, CD2), con excepción del CD4.
Serie eritroide nucleada
• aumento porcentual de células eritroides nucleadas post lisis.
• aumento de precursores CD34- 117+ 105+.
• expresión anormal de CD71, CD36, CD235a (glicA), CD105.
Linaje megacariocítico
• 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%.

Es una metodología que posee alta especificidad y baja sensibilidad.

Recomendaciones

- Analizar un mínimo de 10-20 metafases en el caso de un cariotipo alterado y 20-25 metafases cuando el resultado es normal.
- Muestra: MO con heparina (1-2 ml del primer aspirado).
- Procesar dentro de las 24 hs. de la extracción. La MO no debe ser congelada, sí puede ser refrigerada.
- En ausencia de displasia:
  - la presencia de alteraciones citogenéticas recurrentes debe ser confirmada por citogenética convencional.
  - la presencia de -Y, +8, +15 y del(20q) no son consideradas como definitorias, ya que son inespecíficas.
- El estudio 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 8. Alteraciones citogenéticas presuntivas

Desbalanceadas	Balanceadas
• -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%]	• 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%]
• Cariotipos Complejos (3 o más alteraciones incluyendo al menos una de las mencionadas)	

Nota: la ICC 2022 agrega la del(20q) y la +8 en presencia de ≥10% blastos en MO
Nivel de evidencia: 1

Estudios moleculares

El 74-91% de los pacientes presentan, al menos, una mutación que puede involucrar a más de 40 genes, incluyendo miembros de la maquinaria de corte y empalme, reguladores epigenéticos, factores de transcripción, remodeladores de la cromatina, cohesinas y reparación del daño al ADN, entre otros.
Ninguno de los genes en particular se encuentra afectado en más del 25-33% de los pacientes (Tabla 9).
Las nuevas propuestas para la clasificación y sistemas de predicción de riesgo de SMD incorporan las características moleculares definiendo entidades y mejorando la estratificación de los pacientes.
Tener en consideración que 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).
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.

Tabla 9. Alteraciones moleculares más frecuentes

Gen	Frecuencia (%)	Asociación clínica	Respuesta a HMA	ALOTCPH
SF3B1	25-33	SA*		
TET2	25-30	Cariotipo normal	¿Respuesta?	Adverso

ASXL1	15-25	Aumento de blastos plaquetopenia >% en LMMC	Contradictorio	Adverso
DNMT3A	12-18	Cariotipo normal	Respuesta	Adverso
SRSF2	10-18	Incremento de blastos Plaquetopenia >% en LMMC		
RUNX1	10-15	Aumento de blastos Plaquetopenia Puede ser germinal		
UA2F1	8-12	Plaquetopenia, del(20q)		
TP53	8-12	Aumento de blastos Plaquetopenia Cariotipos complejos Respuesta pobre a LEN en pacientes con del(5q)	Sensibilidad a DEC con pronta recaída	Muy adverso
NRAS	5-10	Incremento de blastos Plaquetopenia > % en LMMC		Menor supervivencia
EZH2	6-8	> % en LMMC		
IDH1/2	6-8%	Terapias diana		

HMA: agentes hipometilantes. DEC: decitabine. LEN: lenalidomida.
**Los pacientes que presentan variantes en SF3B1 y SA responden favorablemente a luspatercept.*
Nivel de evidencia: 2A, 2B o 3 dependiendo del gen.

Clasificación de las SMD

1. Clasificación propuesta por la OMS 2022 (Tabla 10)

En su última versión (publicación preliminar) acuña el concepto de neoplasia mielodisplásica, aunque sostiene la abreviatura de SMD.

Agrupa a las entidades en:

- SMD con hallazgos genéticos definitorios
- SMD definidas morfológicamente, restándole énfasis al número de linajes displásicos.

Tabla 10. Clasificación SMD OMS 2022

	Blastos	**Citogenético**	**Mutaciones**
SMD con hallazgos genéticos definitorios			
SMD con bajo recuento de blastos y 5q- aislada (SMD-5q)	MO: < 5% SP: < 2%	5q- aislada, o con una alteración citogenética adicional, a excepción de monosomía o deleción del cromosoma 7 (-7/7q-)	
SMD con bajo recuento de blastos y *SF3B1* mutado* *(*SMD-*SF3B1)*	MO: < 5% SP: < 2%	Ausencia de 5q-, -7 o cariotipo complejo	*SF3B1*
SMD con inactivación bialélica de *TP53* (SMD-bi*TP53*)	MO y SP: < 20%	Asociado a cariotipo complejo	2 o más mutaciones en *TP53*, o 1 mutación con evidencia de pérdida del número de copias o pérdida de heterocigocidad de *TP53*
SMD definidas morfológicamente			
SMD con bajo recuento de blastos (SMD-LB)	MO: < 5% SP: < 2%		

SMD hipoplásico (SMD-h) ¥	MO: < 5% SP: < 2%		
SMD con incremento de blastos (SMD-IB): - SMD IB 1 - SMD IB 2 - SMD con fibrosis (SMD-f)	 MO: 5-9% SP: 2-4% MO:10-19% SP: 5-19 % o presencia de bastones de Auer. MO: 5-19% SP: 2-19%		

**La detección de ≥ 15% sideroblastos anillados puede sustituir la presencia de variantes en SF3B1*
¥ Por definición, ≤ 25% celularidad en MO, ajustado por edad
Adaptado de Khoury et al, 2022

• SMD con hallazgos citogenéticos definitorios

- **SMD-5q:** los criterios diagnósticos no han cambiado respecto a la clasificación OMS 2016, aceptando una alteración citogenética adicional, a excepción de -7/7q-, variantes en *SF3B1* o de *TP53* (no multi-*hit*).
- **SMD-*SF3B1:*** refleja la relación fenotipo-genotipo, ya que la presencia de variantes en *SF3B1* confiere un valor predictivo positivo para la presencia de SA del 98%. En el caso de ausencia de testeo molecular, aquellos pacientes con ≥ 15% de SA pueden categorizarse bajo este subgrupo. Sin embargo, puede observarse un 10-20% de pacientes con SA que presentan variantes en otros genes, asociados a un pronóstico desfavorable.
- **SMD-bi*TP53:*** el concepto de afectación bialélica en *TP53* incluye tanto las variantes de secuencia como las deleciones o aquéllas que sostienen el número de copia pero con pérdida de heterocigosidad, detectadas por técnicas de secuenciación (exones 4-11), citogenética, FISH y/o *arrays* (CGH o SNPa). **La presencia de una bi*TP53* puede inferirse cuando el valor de la frecuencia alélica supera el 50%, y en el caso de que se observen ≥ 2 se denomina multi-*hit*. Las SMD-bi*TP53* se asocian a la presencia de cariotipos complejos (91%, preferentemente afectando los cromosomas 5q-, -7/7q- y 17p-) y a un pronóstico muy desfavorable,** independiente de su origen *de novo* o secundario.

• SMD definidos morfológicamente

Se mantienen los cortes en los % de blastos respecto a la clasificación previa. Se dividen en:

- **SMD-LB:** SMD con bajo recuento de blastos. Blastos: MO < 5 y SP: < 2%.
- **SMD-h:** ≤ 25% celularidad en MO, ajustado por edad. Blastos: MO < 5 y SP < 2%.

(ver SMD-h)

- **SMD IB:** SMD con incremento de blastos. Este grupo incluye:
  - → **SMD IB1:** SMD con incremento de blastos tipo 1. Blastos MO 5-9% y SP 2-4%.
  - → **SMD IB2*:** SMD con incremento de blastos tipo 2. Blastos MO 10-19%, SP 5-19% o presencia de bastones de Auer.
  - → **SMD-f: SMD con mielofibrosis.** Incluida por primera vez en la clasificación la OMS. Requiere blastos en MO: 5-19% y 2-19% en SP. No se han detallado otras especificaciones hasta el momento.

*En cuanto a los pacientes con SMD-IB2 se recomienda la evaluación de variantes genéticas características de las LMA con finalidades diagnóstico-terapéuticas.

2. Clasificación SMD propuesta por ICC 2022 (Tabla 11).

Miembros de comités de asesoramiento clínico que fueron parte de la versión de la OMS de 2016 se escindieron y se congregaron en un Consorcio Internacional, avalado por la Sociedad de Hematopatología (SH) y la Sociedad Europea de Hematopatólogos (EAHP).

ICC sostiene:

• la denominación de la patología como síndromes mielodisplásicos.
• la importancia de los hallazgos displásicos de acuerdo al número de linajes afectados.
• la mayoría de las características que se describían en la versión original de la OMS 2016 para los subtipos SMD-del(5q) y con exceso de blastos tipo 1.

ICC modifica:

• el subtipo SMD inclasificable original de la versión de la OMS de 2016 definido por la presencia de citopenias y hallazgos citogenéticos característicos en ausencia de displasia queda reclasificado dentro de la CCUS.
• sólo quedan clasificados como SMD-*SF3B1* aquéllos que presentan la mutación.
• las entidades con *TP53* afectado, ya sea en un alelo o en varios con un VAF>10%, quedan excluidos de la clasificación, conformando el grupo de neoplasias mieloides con *TP53* mutado (Tabla 12).
• aunque sostiene el límite de 20% de blastos a fin de establecer el criterio de LMA, el énfasis en establecer el subtipo SMD/LMA es controvertido.

Tabla 11. Clasificación SMD ICC 2022

Clasificación	Líneas displásicas	Citopenias	Citosis[b]	Blastos		Hallazgos citogenéticos[c]	Mutaciones
				SP	MO		
SMD con del(5q) [SMD-del5q]	≥1[a]	≥1	Trombocitosis premitida	<2%[d]	<5%	5q- aislada o cualquier otra excepción de -7/7q-	Cualquiera, excepto multi-hit en *TP53*[e]
SMD con *SF3B1* mutado (SMD-*SF3B1*)[h]	≥1[a]	≥1	0	<2%	<5%	Cualquier hallazgo a excepción de 5q-,-7/7q-, anorm3q26 o cariotipo complejo	*SF3B1* (≥10% VAF), excluye multi-hit en *TP53*[e,] *o RUNXI*
SMD-NOS Sin displasia	0	≥1	0	<2%[d]	<5%	-7/7q- o cariotipo complejo	Cualquiera a excepción de *SF3B1* (≥10% VAF) o multi-hit en *TP53*[e]
SMD-NOS-DU con displasia en una línea	1	≥1	0	<2%[d]	<5%	Cualquier hallazgo a excepción de los criterios de SMD-del(5q)	Cualquier excepción de multi-hit en *TP53$* y sin criterios de SMD-*SF3B1*
SMD-NOS-DM con displasia multilínea	≥2	≥1	0	<2%[d]	<5%	Cualquier hallazgo a excepción de los criterios de SMD-del(5q)	Cualquier excepción de multi-hit en *TP53*[e] y sin criterios de SMD-*SF3B1*
SMD con exceso de blastos (SMD-EB)	≥1[a]	≥2	0	2[d]-9%[f]	5-9%[f]	cualquier alteración citogenética	cualquiera a excepción de multi-hit en *TP53*[e]
SMD/LMA[f]	≥1[a]	≥1	0	10-19%	10-19%	cualquier alteración citogenética a excepción de las definitorias de LMA[g]	Cualquiera a excepción de las asociadas a LMA[g] o *TP53*

a.: Aunque la displasia se suele observar como una característica típica, no es requerida.
b. Citosis: recuentos de glóbulos blancos sostenidos ≥ 13x10⁹/L, monocitosis (≥ 0,5x10⁹/L y > 10% del total de los leucocitos) o plaquetas ≥ 450x10⁹/L. La trombocitosis es permitida en al SMD-del(5q) o en cualquier subtipo con SMD con inv(3) o t(3;3).
c. Excluye los re-arreglos BCR::ABL1 y cualquier otro reordenamiento asociado con las neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y genes de fusión tirosina-quinasas, aun en el contexto de citopenia.
d. Aunque el límite de 2% en SP lo reclasifica en SMD-EB, la presencia de 1% en SP confirmada en 2 ocasiones separadas también califica como SMD-EB.
e. Una actualización posterior menciona también TP53 VAF > 10%

f. En pacientes < 18 años los puntos de corte para los SMD-EB son 5% a 19% en MO y 2% a 19% en SP y la entidad LMA/SMD no aplica.
g. PML::RARA y rearreglos RARA variantes, RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11, MLLT3::KMT2A y rearreglos KMT2A variantes, DEK::NUP214, rearreglos MECOM, mutaciones en NPM1 y CEBPA que afecten el dominio bZIP, permiten el diagnóstico de LMA con ≥ 10% MO o SP. Ver capítulo de LMA.
h. La detección de ≥ 15% sideroblastos en anillo no sustituye la presencia de variantes en SF3B1, y en ese caso, quedarían clasificados como SMD-NOS de acuerdo a la presencia de displasia acompañante sin tener en consideración el % de sideroblastos en anillo.
Adaptado de Arber et al., y Orazi el al. 2022

Neoplasias mieloides con *TP53* mutado (Tabla 12)
Esta categoría comprende las SMD con afectaciones múltiples de *TP53* (al menos 2), los SMD/LMA y las LMA con, al menos, una afectación con un VAF > 10%.
En el subtipo SMD-*TP53*, la presencia de cariotipos complejos debe asociarse con al menos una variante en *TP53* > 10% VAF, aún en presencia de la del(17p). La presencia de una única alteración en *TP53* se asocia con pronóstico menos adverso. Este subtipo iguala la presencia de blastos en SP y MO estableciendo el rango entre 0-9%. Las connotaciones en el pronóstico de variantes en bi- o multi-hit se especifican en la clasificación de la OMS.
En los subtipos con incremento de blastos SMD/LMA o LMA se acepta una única variante con un VAF > 10%.

Tabla 12. Clasificación ICC 2022 para neoplasias mieloides con *TP53* mutado

Clasificación	Citopenias	Blastos	Características Genéticas
		SP/MO	
SMD con *TP53* mutado	Cualquiera	0-9%	Mutaciones multi-hit en *TP53*[a] o 1 mutación con VAF >10% y cariotipo complejo, usualmente con pérdida de 17p[b]
SMD/LMA con *TP53* mutado	Cualquiera	10-19%	Cualquier mutación somática con VAF >10%
LMA con *TP53* mutado	No requerido	≥20%	Cualquier mutación somática con VAF >10%

Adaptado de Arber *et al.*, 2022
a: Definido como 2 mutaciones diferentes que afecten TP53 (cada una con un VAF > 10%) o una única mutación con (1) deleción del 17p en el cariotipo, (2) VAF > 50%;o (3) pérdida de heterocigocidad (LOH) sin pérdida del número de copias en el 17p.
b: Si la información de LOH para el locus de TP53 no se encuentra disponible.

Neoplasias mieloides secundarias/SMD secundarias
La OMS 2022, propone agrupar en esta categoría a aquellas neoplasias mieloides (SMD, NMP, LMA) que surgen en el contexto de ciertos factores predisponentes conocidos.
En el marco de las SMD se clasifican en:
- **SMD post terapia citotóxica (SMD pCT):** de importancia clínica debido a la sobrevida prolongada de los pacientes que recibieron previamente quimioterapia y/o radioterapia a campo extendido para el tratamiento de patologías malignas. Se asocian a mutaciones bialélicas de *TP53 ("multi hit")* y menos frecuentemente a *PPMID* y tienen mal pronóstico.
  Si la exposición fue a drogas alquilantes (ciclofosfamifa, busulfán, melfalán), o radioterapia extendida, el efecto sería dosis dependiente y el período de latencia se estima en 5-10 años. Se asocian a deleciones de los cromosomas 5 y 7 y a cariotipos complejos. Cuando la exposición fue a inhibidores de topoisomerasas, el período de latencia es corto, con evolución a LMA, generalmente sin fase mielodisplásica. Se

relaciona con alteraciones citogenéticas balanceadas, especialmente cromosoma 11q23.

- **SMD con predisposición germinal:** surgen de individuos con condiciones genéticas que incrementan el riesgo de patología mieloide maligna. Es importante evaluar antecedentes familiares y brindar asesoramiento genético familiar (ver sección Neoplasias mieloides línea germinal).

- Las neoplasias mieloides (SMD, SMD/NMP y LMA) post terapia citotóxica (MN-pCT) requieren un diagnóstico completo; el término reemplaza a "relacionado con la terapia".
- La exposición a los inhibidores de PARP1 se agrega como un criterio de calificación para NM-pCT. Se excluye al metotrexato.
- El marco de diagnóstico para la neoplasia mieloide asociada con la predisposición de la línea germinal se reestructura. Puede requerir cambios, de acuerdo con nuevos descubrimientos.

Neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal.

Estos síndromes son raros y contribuyen a < 5% de todos los casos con SMD o LMA.

En caso de observarse mutaciones asociadas a estos síndromes en muestras provenientes de sangre periférica o médula ósea 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 o 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 selección cuidadosa de los donantes en caso de indicación de aloTCPH.

El diagnóstico debe sospecharse en pacientes con:

- historia personal de múltiples cánceres.
- antecedente de larga evolución de trombocitopenia, propensión a sangrado o macrocitosis.
- pariente en primer o segundo grado con un tumor sólido relacionado a predisposición germinal (Ej: sarcoma, cáncer de mama a temprana edad o tumor cerebral).
- uñas anormales o pigmentación de la piel, leucoplaquia oral, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad hepática inexplicable, linfedema, infecciones atípicas, inmunodeficiencia, 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 grupos:

1. 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.

2. 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 pro-plaquetas, 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.

3. Asociado con la disfunción de otro órgano u otras alteraciones fenotípicas no hematológicas

- ***GATA2:*** es un factor de trascripción 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% linfedema. 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.

Neoplasias mielodisplásicas hipoplásicas (SMD-h)

Representan entre el 10%-15% de las SMD.

La OMS 2022 la reconoce como un subtipo definido morfológicamente con celularidad medular ≤ 25% ajustado a la edad (celularidad < 30% en < 60 años y < 20% en ≥60).

El diagnóstico diferencial con fallos medulares es un desafío. Implica identificar:

- displasia megacariocítica.
- displasia granulocítica severa.
- sideroblastos en anillo >5-15%.
- incremento de blastos CD34+. Por morfología blastos en MO < 5 y SP < 2%.
- fibrosis medular.
- alteraciones citogenéticas (excepto trisomía 8, frecuente en AA). Se recomienda realizar FISH para cromosomas 3, 5 y 7, ya que la hipocelularidad puede hacer que el CTG falle.
- alteraciones moleculares: menor frecuencia de *RUNX1, ASXL1, DNMT3A, EZH2* y mutaciones de *TP53* que los pacientes con médula ósea hiper o normocelular (tabla 13).

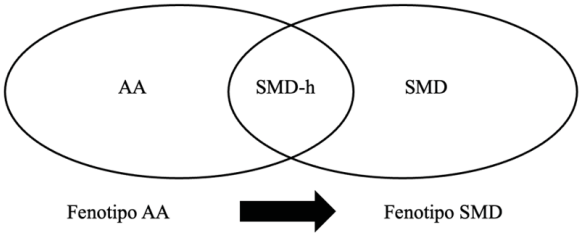
La diseritropoyesis leve/aislada no puede utilizarse como criterio diagnóstico, ya que es muy frecuente en AA.

En pacientes jóvenes se deben descartar fallos medulares congénitos.

Se postulan diferentes subtipos o síndromes de superposición no reconocidos por la OMS (Figura 1).

En la práctica clínica, la identificación del fenotipo predominante de SMD-h podría ayudar a seleccionar el tratamiento (terapias similares a AA o SMD). En la tabla 14 se resumen las características más relevantes para el diagnóstico diferencial con SMD normo/hipercelular riesgo bajo y AA.

Figura1. Fenotipos propuestos de SMD-h.



Modificado de Fatizzo, B. Cancers 2021, 13, 132.

Tabla 13. Comparación perfil CTG/molecular en SMD, SMD-h y AA

Mutaciones	SMD normo/ hipercelular	SMD-h	AA
Alteraciones citogenéticas	++	+/-	raro
Tipo de alteración citogenética	Riesgo alto a bajo	Mayormente riesgo bajo	Mayormente riesgo bajo
Mutaciones somáticas	++	+/-	+/-
Mutaciones somáticas VAF	+++	++	+
Tipo de mutación somática			
SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2	+++	+	+/-
ASXL1, EZH2, KDM6A	++	+	+/-
STAG2	+	+/-	raro
TP53	+	+/-	raro
CBL, FLT3, JAK2, KIT, NRAS, KRAS	+/-		
RUNX1, CEBPA, ETV6, GATA2, NPM1	*RUNX1*=/++ otros=+/-	+/-	raro
Mutaciones germinales patogénicas	-	+/-	+

Modificado de Fatizzo, B. Cancers 2021, 13, 132.

Tabla 14. Comparación semicuantitativa de hallazgos clínicos y de laboratorio en SMD normo/hipercelular, SMD-h y AA

Características	SMD normo/hipercelular	SMD-h	AA
Mediana de edad	+++	++	+/-
Relac. masculino/femenino	>1	=	=<1
Sangrado	+/-	+	++
Dependencia transfusional	+/-	+	++
Infecciones	+/-	+/-	++
Citopenias y macrocitosis	+	++	++
LDH	+/-	+	++
Blastos en MO	+/+	--	--
Alt.CTG/moleculares	++	+/-	raro
Clon HPN	+/-	+	++
Clon LGG	+	++	+/-
Autoinmunidad	-	++	+/-
Evolución LMA	+	+/-	-
Supervivencia	--	+/-	+/-

AA: aplasia medular adquirida. CTG: citogenéticas. HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna. LGG: linfocitos grandes granulares. Modificado de Fatizzo, B. Cancers 2021, 13, 132.

Sistemas de predicción de riesgo

1. IPSS-R (IPSS Revisado).

Se basó 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. Este sistema de predicción es importante para evaluar el pronóstico de pacientes adultos con SMD primarias no tratadas. Excluye a los pacientes con leucocitos > $13x10^9$/L o

RAN > $8x10^9$/L (Tablas 15 y 16).

Tabla 15. IPSS-R. Puntaje de las variables pronósticas 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, rearreglos (3q), 2 alteraciones que incluyan -7/del(7q) Cariotipos complejos (= 3 alteraciones citogenéticas).
Muy alto: Cariotipos complejos (> 3 alteraciones citogenéticas).

Tabla 16. 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: 1A y 2A

2. IPSS-M (IPSS Molecular)

Este modelo pronóstico clínico-molecular se basó en el análisis de muestras de 2957 pacientes con SMD para detectar mutaciones en 152 genes. El IPSS-M proporciona una lista enfocada de 31 genes, además de considerar variables clínicas (porcentaje de blastos en MO, nivel de hemoglobina, recuento de plaquetas) y las categorías citogenéticas del IPSS-R. Se discriminan seis categorías de riesgo. El IPSS-M mejoró la discriminación pronóstica con respecto al IPSS-R y fue aplicable tanto para SMD primarios como relacionados con la terapia. Se excluyen los pacientes con características proliferativas.
En la tabla 17 se ven las mutaciones genéticas relevantes consideradas por el IPSS-M y enlace para el uso de la calculadora virtual.

Tabla 17. Mutaciones genéticas relevantes consideradas por IPSS-M

Genes con efecto principal (n=16)[1]	Genes residuales (n=15)[2]
TP53$^{multi\text{-}hit}$	*BCOR*
MLLPTD	*BCORL1*
FLT3	*CEBPA*
SF3B1^{5q}	*ETNK1*
NPM1	*GATA2*
RUNX1	*GNB1*
NRAS	*IDH1*
ETV6	*NF1*
IDH2	*PHF6*
CBL	*PPM1D*
EZH2	*PRPF8*
U2AF1	*PTPN11*

SRSF2	*SERBP1*
DNMT3A	*STAG2*
ASXL1	*WT1*
KRAS	
SF3B1[α]	
Calculador IPSS-M: https://mds-risk-model.com	

[1] En orden de riesgo adverso ponderado estadísticamente.[2] Sólo para cuantificación numérica. ***SF3B1[5q]*** *=SF3B1 con mutación aislada del(5q) o con aberración adicional excluyendo 7/del(7q).* ***SF3B[1α]*** *= SF3B1 sin co-mutación en BCOR, BCORL1, RUNX1, NRAS, STAG2, SRSF2 o del(5q).*

A continuación se describen las diferencias entre ambos modelos pronósticos (Tabla 18).

Tabla 18. Comparación entre IPSS-R e IPSS-M

Características incluidas	IPSS-R	IPSS-M
LMMC	con GB < 13 x 10⁹/L	con GB < 13 x 10⁹/L
SMD 2º a tratamiento	NO	SÍ
Con tratamiento para SMD previo	NO	NO
Grado de citopenia	Categorías por cada citopenia	Variables continuas (no tiene en cuenta la neutropenia)
Grupos por cariotipo	5: (muy bueno, bueno, intermedio, pobre y muy pobre)	Ídem IPSS-R
Mutaciones somáticas	NO	SÍ
Casos pediátricos	NO	NO

3. Otros factores con valor pronóstico: la edad, beta 2 microglobulina, MF 2 o 3, expresión de *TP53* por inmunohistoquímica, LDH elevada, hipoalbuminemia, presencia de mutaciones en genes específicos y co-morbilidades han sido útiles para predecir pronóstico, sin embargo, su valor debe ser confirmado.
Nivel de evidencia: 2 A

Tratamiento

La terapéutica debe ser individualizada para cada paciente, teniendo en cuenta la edad, estado funcional, comorbilidades y el grupo de riesgo de la SMD.

Tratamiento de SMD bajo riesgo

Definimos SMD de bajo riesgo a aquellos pacientes con IPSS-R muy bajo, bajo o intermedio con puntaje ≤ 3,5 0 IPSS-M muy bajo, bajo y moderado bajo
Este grupo tiene una supervivencia > 3 años con baja probabilidad de transformación a LMA.

El objetivo del tratamiento consiste en mejorar las citopenias responsables de los síntomas. Hasta la fecha, ningún tratamiento ha demostrado un incremento de la supervivencia global en este grupo de pacientes.

1. Recomendaciones para el tratamiento de la anemia

La anemia es la citopenia más frecuente. La decisión de iniciar tratamiento debe ser evaluada en forma individual en función de la repercusión clínica sobre el paciente.

1.1 Soporte transfusional: 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 e irradiados.
Nivel de evidencia: 2A

1.2 Agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs):
Para indicar AEEs se debe utilizar el modelo predictivo de respuesta que incluye la dependencia transfusional (≥ 2 concentrados de GR/mes) y los niveles de eritropoyetina endógena (EPO) ≥ 500 UI/L. No se recomienda usar AEEs en pacientes con estos 2 factores adversos. Las tasas de respuestas son variables, 30-60% según las series.

- **Eritropoyetina recombinante humana alfa (EPOr):** dosis de 40.000-80.000 UI/semana subcutánea (SC) administrada 1 vez por semana o repartidas en 2 o 3 dosis. EPOr fue probada por ANMAT en junio de 2019 para el tratamiento de la anemia en SMD de bajo riesgo.
- **Darbepoetina (DPO):** dosis única de 300 mcg/semana SC. No se encuentra disponible en Argentina.

Nivel de evidencia: 2A
La evaluación de la respuesta eritroide a los AEEs se debe realizar a las 12 semanas (ver criterios de respuesta en anexo). En caso de respuesta eritroide, se debe ajustar la dosis o frecuencia, si fuera necesario, con el objetivo de obtener valores estables de Hb en 12 g/dL. Continuar tratamiento hasta pérdida de la independencia transfusional.
En caso de falta de respuesta se sugiere añadir filgrastim 300 mcg semanales durante 8 semanas adicionales.

1.3 Luspatercept (LUSP): es un agente madurativo de la eritropoyesis. Fue aprobado por ANMAT en febrero 2023 para el tratamiento de la anemia en pacientes adultos con SMD de riesgo muy bajo, bajo o intermedio con sideroblastos en anillo (SMD-SA) y anemia refractaria con sideroblastos en anillo y trombocitosis (SMD/NMP-SA-T) con falla a un AEE que requiere 2 o más unidades GR durante 8 semanas.
Esquema terapéutico: dosis inicial de 1 mg/kg SC cada 3 semanas, pudiendo aumentar a 1.33 mg/kg y 1.75 mg/kg según respuesta (ver anexo esquemas terapéuticos y respuesta). Los eventos adversos incluyeron fatiga, diarrea, astenia, hipertensión arterial, náuseas y mareos que disminuyen con el tiempo.

1.4 Lenalidomida (LEN)

- **Pacientes con SMD 5q- con dependencia transfusional:** LEN es de elección en pacientes con deleción 5q- que tienen anemia sintomática y/o dependencia transfusional con baja probabilidad de respuesta a EPO o en los que haya fracasado este tratamiento. Esquema:10 mg/día durante 21 días. Ciclos cada 28 días. El tratamiento debe mantenerse por 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. Los eventos adversos más importantes fueron neutropenia y trombocitopenia severa.

La toxicidad hematológica requiere ajuste de dosis. No se recomienda iniciar LEN con RAN < 0,5 x10⁹/L y/o plaquetas < 50 x10⁹/L. También debe controlarse la función renal.
En caso de pérdida de respuesta se debe descartar progresión de la enfermedad y presencia de *TP53* mutado. La presencia de *TP53* mutado se asocia a menores tasas de respuestas eritroides y citogenéticas con impacto negativo en SLE y SG por mayor riesgo de transformación leucémica. Se sugiere un monitoreo estricto de estos pacientes.
Nivel de evidencia: 1A

- **SMD no 5q-:** estudios fase 3 randomizados demostraron tasas de respuestas eritroides del 26%. Podría considerarse ante la dependencia transfusional con falla a AEEs.

El esquema LEN+ EPOr podría mejorar la respuesta en este grupo de pacientes. Ambas indicaciones son fuera de prospecto.
Nivel de evidencia: 2ª

1.5 Agentes hipometilantes (HMA)

- **Azacitidina (AZA) SC/EV**

Podría considerarse en pacientes con SMD BR sin respuesta a EPOr, o SMD 5q- sin respuesta a LEN. Ade-

más de la dosis recomendada en SMD AR 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 AR. Se reportaron tasas de respuesta entre 30-47% con una duración ≤ 10 meses.
Nivel de evidencia: 2A

- **Decitabine/cedazuridine:** tratamiento oral. Se encuentra aprobado por la FDA para pacientes con SMD riesgo bajo, intermedio y alto Y LMMC. No disponible en Argentina.

1.6 Recomendaciones sobre el tratamiento inmunosupresor (TIS)

Este tratamiento se encuentra en un área de controversia.
Las indicaciones en SMD BR se limitan a pacientes con SMD-h. 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, Tipificación con 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.
El esquema se basa en el uso de globulina anti-timocítica (ATG) asociada o no a ciclosporina (podría considerarse el agregado de eltrombopag). Este tratamiento es complejo, con altas tasas de complicaciones, por lo que únicamente debe ser administrado en centros con experiencia (ampliar TIS capítulo aplasia medular adquirida).
Recordar que los pacientes jóvenes con SMD con hipoplasia severa deben recibir aloTCPH como primera línea de tratamiento y considerar TIS para pacientes no aptos para aloTCPH.
Nivel de evidencia: 2B.

2.Tratamiento quelante del hierro en SMD

Candidatos:

- pacientes que reciben soporte transfusional periódico y tienen una expectativa de vida superior a un año.
- pacientes en plan de trasplante hematopoyético.

El objetivo del tratamiento es mantener niveles de ferritina que no generen daño visceral.
El inicio debe ser temprano, 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 (± 100 µmol/gr).
El **deferasirox** es el fármaco de elección. ya que es un quelante oral eficaz, que tiene un perfil tóxico renal y digestivo bien conocido, y existe amplia experiencia clínica en su uso:

- **esquema nueva formulación:** la dosis de inicio recomendada es de 14 mg/kg/d con ferritina >1.000 ng/mL, incrementando dosis (14-21 mg/kg/d), según tolerancia y control de la sobrecarga. Un inicio con dosis menores (7 mg/kg/d) y escalamiento posterior de dosis puede conseguir una mejor tolerancia digestiva y buena adherencia.
- **esquema formulación antigua de tabletas dispersables:** 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. El estudio TELESTO mostró una mayor supervivencia libre de eventos en pacientes quelados sin diferencias significativas en la SG.

Se recomienda controlar los valores de creatinina y el perfil hepático mensual, vigilar la aparición de toxicidad cutánea o digestiva (síntomas gastrointestinales y hemorragia digestiva). Valores de depuración de Cr <40 ml/min no deben recibir quelación. Realizar evaluación audiométrica y oftalmológica pre tratamiento, y luego anualmente.
Nivel de evidencia: 1A

3. Recomendaciones para el manejo de la neutropenia en SMD BR

No se deben emplear antibiótico profilaxis ni filgrastim en pacientes con neutropenia aislada. El filgrastim estaría indicado en neutropenia con sepsis severa. *Nivel de evidencia 2A.*

4. Recomendaciones para el manejo de la trombocitopenia en SMD BR

- Transfusión de plaquetas: 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 trombopoyéticos (eltrombopag y romiplostim): no se recomienda fuera de ensayos clínicos. Ambos mostraron eficacia, y podrían considerarse en pacientes con trombocitopenia severa, con menos del 5% de blastos en MO y con compromiso de vida por la localización del sangrado. Indicación fuera de prospecto.
  Nivel de evidencia: 2B.
- Los agentes antifibrinolíticos (ácido aminocaproico y ácido tranexámico) pueden ser considerados como soporte en sangrados con refractariedad plaquetaria.
  Nivel de evidencia: 2B

A la fecha no existe un tratamiento demostrado efectivo y aprobado en pacientes con SMD de bajo riesgo recaídos o refractaros a HMA, en estos casos se sugiere ingresar al paciente a un ensayo clínico o considerar la posibilidad de trasplante alogénico hematopoyético en pacientes aptos.

5. Indicaciones de trasplante hematopoyético en SMD bajo riesgo

Se recomienda que todos los pacientes hasta 70-75 años con SMD tengan una consulta de trasplante y realizar el HLA del paciente y familiares donantes al momento del diagnóstico. La búsqueda de donante no relacionado no se recomienda inicialmente en pacientes que no irán rápidamente a un trasplante.

Si bien el trasplante no es una opción de primera línea, debe considerarse en casos seleccionados.

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 o fibrosis severa en la médula, se considerará la posibilidad de realizar un trasplante temprano para evitar la morbimortalidad por sangrado, infección o sobrecarga de hierro.

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 alteraciones moleculares de peor pronóstico *(TP53, ETV6, NRAS, ASXL1 y EZH2)* también indicaría la necesidad de considerar trasplante.

Nivel de evidencia: 2B.

Tratamiento SMD de alto riesgo

Se consideran de riesgo alto pacientes con:

- IPSS-R (intermedio, alto y muy alto) con puntuación >3,5.
- IPSS-R de riesgo intermedio con puntuación ≤ 3,5 con 1 o más de las siguientes características:
  - anomalía citogenética del grupo de riesgo citogenético alto o muy alto del IPSS-R.
  - cifra de plaquetas <30 × 10⁹/L.
  - cifra de neutrófilos <0,5 × 10⁹/L.
  - presencia de mielofibrosis densa y difusa, con o sin formación de colágeno (grados 2-3 de la OMS).
  - mutación somática de TP53.
- IPSS-M moderado alto, alto y muy alto.

Este grupo de pacientes tiene una sobrevida <1,5 años con alta probabilidad de transformación a LMA.

Objetivos del tratamiento

Prolongar supervivencia, retrasar la progresión a LMA y mejorar la calidad de vida.

1. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (aloTCPH)

El aloTCPH es la única opción terapéutica con fines curativos, y debe ser considerado como primera opción terapéutica en todo paciente en buen estado general hasta 70-75 años. En pacientes candidatos realizar la consulta temprana al diagnóstico con equipo de trasplante y el trasplante lo antes posible. El trasplante alogénico demostró ventaja en sobrevida global comparado con el uso de hipometilantes en un estudio que incluyó pacientes con IPSS intermedio-2 o alto.
Se deberá valorar al paciente según estado funcional, índice de comorbilidades (recomendado el HCT-CI) e iniciar estudios de histocompatibilidad (tipificación HLA) del paciente y potenciales donantes familiares y búsqueda de donante no relacionado.
La necesidad de citorreducción previa al trasplante se decidirá de acuerdo a las siguientes circunstancias:

- porcentaje de blastos MO (>10%)
- patrón evolutivo de la enfermedad
- tiempo de demora para realizar el trasplante
- intensidad del acondicionamiento

(Consultar capítulo de Trasplante)
Nivel de evidencia: 2 A
En pacientes con R-IPSS intermedio: en general está indicado realizar trasplante, especialmente en presencia de alteraciones genéticas o moleculares de alto riesgo o más de 5% de blastos en médula ósea o presencia de citopenias (plaquetas <30 x109/L, neutrófilos < 0.5x109/L) o fibrosis en médula ósea grado 2-3.

2. Tratamiento hipometilante (HMA).
Es la primera opción de tratamiento en pacientes de alto riesgo no candidatos a aloTPH. Existen 2 drogas aprobadas por ANMAT para SMD:
• **azacitidina** (AZA): 75mg/m²/día por 7 días cada 28 días SC o EV. También pueden emplearse esquemas alternativos: 5 días, consecutivos, pausa de 2 días y 2 días adicionales, o la utilización de la dosis total correspondiente administrada en 5 días consecutivos.
• **decitabina** (DAC): 20 mg/m²/día por 5 días, cada 28 días administrada en forma EV.
A pesar de que ambas drogas logran tasas de respuesta similares, sólo la AZA 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).
El tiempo estimado de tratamiento con HMA es hasta progresión de enfermedad.
Se recomienda evaluar la respuesta después del 6º ciclo con AZA y después del 4-6° ciclo con DEC.
El fallo primario se define como falta de respuesta o progresión y tiene una media de supervivenvia 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, sobre todo en los dos primeros ciclos. Se aconseja no disminuir la dosis ni retrasar los ciclos iniciales, lo cual podría disminuir la efectividad del tratamiento. Si persisten las citopenias reevaluar el paciente, si estas son por mielotoxicidad, 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.

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.
- Ver criterios de repuesta en anexo.

3. Quimioterapia intensiva.
Es una estrategia para disminuir la masa tumoral previa al trasplante en pacientes jóvenes. El tratamiento de inducción estándar para LMA combinando citarabina y antraciclinas es una opción, logrando un porcen-

taje 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. Fallo a HMA: incluye a un grupo de pacientes con un pronóstico pobre (supervivencia estimada de 4-6 meses). Considerar el ingreso a ensayo clínico o AloTCPH en caso de ser candidato.

Anexo SMD: esquemas terapéuticos y criterios de respuesta
Agentes hipometilantes
→ Azacitidina
- Esquema tradicional: dosis 75mg/m2/día. Administración SC, por 7 días consecutivos. También puede administrarse EV.
- Esquema 5-2-2*: dosis 75mg/m2/día. Administración SC, por 5 días consecutivos (de lunes a viernes), descansa 2 días y completa esquema con 2 días consecutivos.
- Esquema alternativo en bajo riesgo: dosis 75mg/m2/día por 5 días SC.
- Todos los esquemas repiten ciclos cada 28 días.

**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.

Factores estimulantes hematopoyéticos
→ Eritropoyetina
- Dosis: 40.000-80.000 UI SC por semana (repartida en 1-3 dosis) de forma continua al menos durante 8 semanas para evaluar respuesta (ver criterios de respuesta eritroide)

→ Darbopoetina
- Dosis: 150-300 ug/Kg/día 1 vez por semana.

→ Filgrastim. Tratamiento asociado a EPO. Dosis: 5 ug/Kg, 1-3 veces por semana.

Agente madurador de la eritropoyesis
→ Luspatercept

• Esquema terapéutico: dosis inicial de 1 mg/kg SC cada 3 semanas, pudiendo aumentar a 1.33 mg/kg y 1.75 mg/kg según respuesta.

Dosis recomendadas de luspatercept	
Dosis inicial	1 mg/kg cada 3 semanas
Incremento de dosis por respuesta inicial insuficiente	
DT-GR luego de al menos 2 dosis consecutivas (6 semanas) de 1 mg/kg	Incrementar dosis a 1,33 mg/kg cada 3 semanas
DT-GR luego de al menos 2 dosis consecutivas (6 semanas) de 1,33 mg/kg	Incrementar dosis a 1,75 mg/kg cada 3 semanas
Si no se reduce DT-GR luego de al menos 3 dosis consecutivas (9 semanas) de **1.75 mg/kg**	Discontinuar tratamiento
Modificaciones de dosis según niveles de Hb o incremento rápido de Hb	
Si pre dosis Hb ≥ **11.5 g/dL** en ausencia de transfusiones	▪ Interrumpir tratamiento ▪ Reiniciar cuando Hb < 11g/dL

Incremento de Hb > 2g/dL durante 3 semanas en ausencia de transfusiones y: ▪ la dosis actual es de 1,75 mg/kg ▪ la dosis actual es de 1,33 mg/kg ▪ la dosis actual es de 1 mg/kg ▪ la dosis actual es de 0,8 mg/kg ▪ la dosis actual es de 0,6 mg/kg	 ▪ Reducir la dosis a 1,33 mg/kg ▪ Reducir la dosis a 1 mg/kg ▪ Reducir la dosis a 0,8 mg/kg ▪ Reducir la dosis a 0,6 mg/kg ▪ Suspender el tratamiento
Suspensión de tratamiento si:	
▪ No experimenta una disminución en la carga de transfusión después de 3 dosis (9 semanas de tratamiento) al nivel de dosis máxima. ▪ Se produce una toxicidad inaceptable en cualquier momento.	

DT: dependencia transfusional. GR: glóbulos rojos.

Inmunomoduladores

→ Lenalidomida

- Dosis: 10 mg/día VO por 21 días cada 4 semanas.
- Evaluación de respuesta luego de 3-4 ciclos.

Inmunosupresores (ver capítulo aplasia medular)

→ ATG (conejo)

- Dosis: 3,75 mg/Kg/día por 5 días.

→ Ciclosporina

- Dosis: 5 mg/Kg repartida en 2 dosis (cada 12 hs)
- Niveles séricos objetivo de CSA: 50-250 ng/mL.

Quelantes de hierro

→ Deferasirox tabletas dispersables

- Dosis: 20-30 mg/Kg VO. Tomar al menos 30 minutos antes de comer. Los comprimidos dispersables deben disolverse removiéndolos en un vaso de agua o jugo de naranja o de manzana (100 a 200 ml) hasta que se obtenga una suspensión fina. Los comprimidos no se deben masticar ni tragar enteros.

→ Deferasirox comprimidos recubiertos (nueva formulación)

- Dosis entre 7-21 mg/kg. Una toma diaria lejos de las comidas o con un alimento ligero.

Anexo: criterios de respuesta

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- carga transfusional baja: de 3 a 7 UGR en 16 semanas.
c- carga transfusional alta: > 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- carga transfusional baja: MH-E lograr la independencia transfusional en un período de 8-16 semanas.
c- carga transfusional alta:
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.

Tipos de respuesta según el IWG 2023 SMD RA

Los parámetros deben mantenerse al menos 4 semanas:

1. Remisión completa: a) médula ósea: < 5% de blastos, b) sangre periférica: Hb ≥ 10 g/dL, plaquetas ≥ 100×10⁹/L, neutrófilos ≥ 1,0×109/L, blastos 0%

2. RC equivalente. Paciente con < 5% de blastos al diagnóstico
- MO < 5% de blastos *(puede persistir la displasia).
- SP Hb < 10g/dL, plaquetas ≥ 100x10⁹/L, neutrófilos ≥ 1x10⁹/L, blastos 0%.
- Depuración completa del CTG al diagnóstico.

3. Remisión parcial (RP): todos los criterios de RC, excepto disminución de blastos ≥ 50 % con respecto al pretratamiento pero aun con ≥ 5% (la celularidad y la morfología no son relevantes).

4. RCL (RCuni RCbi): MO: < 5% de blastos; la displasia puede persistir. SP: blastos 0%

CR_{uni}: SP: no cumple con CR excepto 1 de los siguientes: Hb ≥ 10 g/dL; plaquetas ≥ 100 × 10⁹/L; neutrófilos ≥ 1,0×10⁹/L.

CR bi: SP no cumple RC pero sólo 2 de los siguientes: Hb ≥10 g/dL; plaquetas ≥100×10⁹/L; neutrófilos ≥ 1,0×10⁹/L.

5. RCh (RCh) MO: < 5% de blastos; la displasia puede persistir. SP: no se encuentra criterios para RC, RCl ningún umbral requerido para Hb, plaquetas ≥ 50×10⁹ /L; neutrófilos ≥ 0,5×10⁹ /L, blastos 0%.

6. MH (HI) Definido acorde al IWG 2018
- No encontrar criterios para RC (o RC equivalente) o Rcuni o RCl.
- MH-E.
- MH-P.
- MH-N.

7. TRG (ORR): RC (o RC equivalente) + RP + RCl+ RCh+ MH.

8. No respuesta (NR) No encontrar criterios para RC (o RC equivalente)* + RP + RCl+ RCh+ MH

Referencia: *RC_{bi}: remisión completa bilinaje*
RC_{uni}: remisión unilinaje
RC_{L}: remisión completa con recuperación de conteo limitada-
RCh: remisión completa con recuperación hematológica parcial-
MH (HI): mejoría hematológica

Bibliografía

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating mor- phologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022;140(11):1200-1228.
- Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL et al. Molecular International Prognosis Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. NEJM. Evid 2022;1.

- Bono E, Mc Lornan, Travaglino E et al. Clinical, histopathological and molecular characterization of hypoplastic myelodysplastic syndrome. Leukemia. 2019;33:2495–2505.
- De Filipp Z, Ciurea SO, Cutler C et al. Hematopoietic cell transplan- tation in the management of Myelodysplastic syndrome: an evidence-based review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy Committee on practice guidelines. Transplant Cell Ther. 2023;29(2):71-81.
- 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.
- Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. N Engl J Med. 2020; 382(2):140-151.
- Fattizzo B, Serpenti F; Barcellini W; Caprioli C. Hypoplastic Myelodysplastic Syndromes: Just an Overlap Syndrome? Cancers. 2021, 13, 132.
- Garcia-Manero G. Current status of phase 3 clinical trials in high-risk myelodysplastic syndromes: pitfalls and recommendations. Lancet Haematol. 2023;10(1): e71-e78.
- García Manero, G. Myelodysplastic syndromes: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2023;1–19.
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood. 2012;120(12):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.
- Khoury JD, Solary E, Abla O et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. Leukemia. 2022;36(7): 1703-1719.
- List A, Dewald G, Bennett J et al. Lenalidomide in the myelodysplas- tic syndrome with chromosome 5q deletion. N Engl J Med. 2006; 355(14):1456-1465.
- Lopez CF. Evaluation of Lenalidomide (LEN) vs placebo in non- transfusion dependent low risk Del(5q) MDS patients. Final results of Sintra-REV phase III international multicenter clinical trial. Blood. 2022;140:1109-1111.
- Myelodysplastic Syndromes. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2023. September, 2022.
- Mossner M, Jann JC, Nowak D et al. Prevalence, clonal dynamics and clinical impact of TP53 mutations in patients with myelodysplastic syndrome with isolated deletion (5q) treated with lenalidomide: results from a prospective multicenter study of the german MDS study group (GMDS). Leukemia. 2016;30(9): 1956-1959.
- Nakamura R et al. Biologic Assignment Trial of Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation Based on Donor Availability in Patients 50-75 Years of Age with Advanced Myelodysplastic Syndrome. J Clin Oncol. 2021;39(30):3328-3339.
- 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.
- 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 Leukemia Net Working Group for Flow Cytometry in MDS. Leukemia. 2014, 1-6.
- Santini V, Almeida A, Giagounidis A et al. Randomized phase III study of Lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes and ineligible for or refractory to erythropoiesis-stimulating agents. J Clin Oncol. 2016;34(25):2988-2996.

Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (SMD/NMP)

Introducción

Son neoplasias clonales mieloides que comparten simultáneamente características fenotípicas y moleculares mieloproliferativas y mielodisplásicas. Coexisten citopenias (muchas veces con cambios displásicos) con estados proliferativos (leucocitosis y/o trombocitosis) con organomegalias.
La definición de citopenias es la misma que para SMD.

Según la clasificación de la OMS 2022 en su 5ta. edición se reconocen las siguientes entidades agrupadas bajo el término neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas:

1. Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).
2. Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con neutrofilia, en remplazo de leucemia mieloide crónica atípica (LMCa).
3. Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con SF3B1 mutado y trombocitosis, en remplazo de SMD/NMP con sideroblastos en anillo y trombocitosis (SMD/NMP-SA-T).
4. Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa-NOS, en remplazo de SMD/NMP-I (SMD/NMP inclasificable).

La entidad LMMC juvenil que previamente formaba parte de esta clasificación se introduce dentro de un grupo de patologías pediátricas.
Existen diferencias entre las clasificaciones de la OMS e ICC 2022 para SMD/NMP que se describirán con cada entidad en particular.

1. Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)

Definición

La LMMC se encuentra clasificada dentro de los SMD/NMP, ya que comparte alteraciones clínicas y morfológicas similares ente SMD y NMP, siendo sus características clonales heterogéneas (ver criterios diagnósticos tabla 1, 2 y 3).

Características clínicas

- Incidencia: 1/100.000 habitantes.
- Edad mediana: 72 años.
- Sexo: predominio masculino.
- Cuadro clínico:
  - esplenomegalia.
  - infiltración de piel, ganglios y serosas.
  - manifestaciones autoinmunes: pueden ser previas, concomitantes o aparecer en la evolución de la enfermedad.
  - anemia y trombocitopenia: frecuentes.
  - leucocitos normales o elevados.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para LMMC (OMS 2022)

Pre-requisitos
1. Persistencia absoluta (≥ 0.5x10⁹/L) y relativa (>10%) de monocitos en sangre periférica.
2. Blastos <20% de las células de sangre periférica o MO[a].
3. Ausencia de criterios diagnósticos para LMC u otra neoplasia mieloproliferativa[b].
4. Ausencia de criterios diagnósticos para neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas con genes de fusión para tirosina quinasas[c].
Criterios de soporte
1. Displasia que involucre a ≥ de un linaje mieloide[d].
2. Anormalidades clonales citogenéticas o moleculares.
3. Alteraciones de las subpoblaciones de monocitos en sangre periférica[e].

Criterios diagnósticos
• Todos los pre-requisitos deben estar presentes. • Si los monocitos son ≥1x10⁹/L , debe estar presentes por lo menos 1 o más de los criterios de soporte. • Si los monocitos están entre ≥ 0.5 x10⁹/L y < 1x10⁹/L, los criterios 1 y 2 de soporte deben estar presentes.
Subtipos LMMC: • LMMC-MD (LMMC mielodisplásica): GB < 13x10⁹/L. • LMMC-MP (LMMC mieloproliferativa): GB ≥ 13x10⁹/L.
Subgrupos de LMMC de acuerdo al porcentaje de blastos en sangre periférica y MO: • LMMC-1: < 5% en sangre periférica y < 10% en MO. • LMMC-2: 5-19% en sangre periférica y 10-19% en MO.

a. Cuando se habla de blastos se incluyen mieloblastos, monoblastos y promonocitos.
b. Tener en cuenta que las neoplasias mieloproliferativas (NMP) pueden asociarse a monocitosis. En caso de tener documentada una NMP se excluye LMMC. La presencia en la medula ósea de características de NMP y/o alteraciones moleculares como JAK2, CALR o MP sustentan el diagnóstico de NMP con monocitosis.
c. En caso de eosinofilia hay que descartar neoplasias mieloides/linfoides asociadas a genes de fusión tirosina quinasa.
d. La displasia morfológica debe ser ≥ 10% de las células de la medula ósea.
e. El incremento de monocitos clásicos (>94%) debe tomarse como criterio en ausencia de enfermedades autoinmunes o inflamatorias.

Tabla 2. Criterios diagnósticos propuestos por ICC 2022 para LMMC

Monocitosis: persistencia absoluta (≥ 0.5x10⁹/L) y relativa (>10%) de monocitos en sangre periférica.
Citopenias (puntos de corte iguales a SMD) *
Blastos < 20% de las células de sangre periférica o MO (incluyendo promonocitos)
Presencia de clonalidad: alteración citogenética y/o presencia de al menos una mutación asociada a neoplasia mieloide con una variante de frecuencia alélica (VAF) de al menos 10 % †
Sin evidencia de clonalidad, - monocitos ≥ 1x10⁹/L y >10% del recuento leucocitario, y - aumento de blastos (incluidos los promonocitos), ‡ o displasia morfológica, o - inmunofenotipo anormal compatible con LMMC.
MO: hallazgos morfológicos compatibles con LMMC (hipercelularidad debida a una proliferación mieloide a menudo con aumento de monocitos) y sin características diagnósticas de leucemia mieloide aguda, NMP u otras afecciones asociadas con monocitosis§
Ausencia de BCR:ABL1 o anomalías genéticas de neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y fusiones de genes de tirosina quinasa.

* Una pequeña proporción de casos puede mostrar sólo citopenia limítrofe o nula, generalmente en la fase temprana de la enfermedad.
† Basado en la Conferencia del Grupo de Consenso Internacional, Viena, 2018.
‡ Aumento de blastos: 5% en la médula ósea y/o 2% en sangre periférica.
§ Para los casos sin hallazgos de LMMC en la médula ósea, se podría considerar un diagnóstico de CMUS. Si hay citopenia se podría considerar un diagnóstico de CCMUS. En estos entornos de diagnóstico, sin embargo, habría que excluir una causa alternativa para la monocitosis observada en función de las correlaciones clínico-patológicas apropiadas.

Tabla 3. CMUS: monocitosis clonal de significado indeterminado
CCMUS: citopenia y monocitosis clonal de significado indeterminado

Monocitosis: persistencia absoluta (≥ 0.5x10⁹/L) y relativa (>10%) de monocitos en sangre periférica.
Ausencia o presencia de citopenias (puntos de corte iguales a SMD)*
Presencia de al menos una mutación asociada a neoplasia mieloide de frecuencia alélica ≥ 2%†
Ausencia de displasia significativa, aumento de blastos (incluidos los promonocitos) o hallazgos morfológicos de LMMC en el examen de médula ósea‡
No se cumplen los criterios para una neoplasia mieloide u otra neoplasia hematopoyética.
No se detecta ninguna condición reactiva que explique la monocitosis.

** Si hay citopenia, se sugiere la nomenclatura de CCMUS.*
† Umbral de VAF basado en la Conferencia del Grupo Internacional de Consenso, Viena, 2018.
‡ Los hallazgos de LMMC en la médula ósea incluyen hipercelularidad con predominio mieloide, a menudo con un aumento de monocitos y, en una proporción de casos, monoblastos y/o equivalentes de blastos (es decir, promonocitos) y/o displasia en al menos 1 linaje.

Histopatología de médula ósea
No existe un hallazgo patognomónico en la biopsia de MO, habitualmente se observa hiperplasia granulocítica con displasia leve. Tener en cuenta:
- Los monocitos pueden estar presentes, pero es dificultosa su observación, se recomiendan técnicas inmunohistoquimicas para detectarlos.
- La identificación de promonocitos requiere experiencia (son células con núcleos plegados o ranurados con nucléolo pequeño o ausente y citoplasma finamente granulado.
- Los marcadores específicos para la inmunohistoquímica son el CD68R y el CD163.
- En el análisis citoquímico los monocitos son positivos para esterasas inespecíficas y lisozima. Esta técnica puede ayudar a diferenciar la LMMC de la LMCa con monocitosis.
- El 80% muestran micromegacariocitos.
- El 30% pueden tener fibrosis reticulínica.
- Pueden observarse nódulos compuestos por células dendríticas plasmocitoides clonales (CD123+, CD45+,

Citometría de flujo
- Médula ósea: ninguna de las alteraciones son específicas de LMMC aunque es característica la expresión de CD56. Las células pueden expresar antígenos mielomonocíticos como el CD13, el CD33, con variable expresión de CD14, CD68, y CD64, pueden incluirse marcadores con expresión aberrante como CD2, CD15, CD56 o disminución del CD14, CD13, HLA-DR, CD64 o CD36.
- Sangre periférica: la identificación de las subpoblaciones monocitarias constituyen una herramienta útil para diferenciar la monocitosis que acompaña a la LMMC de monocitosis reactivas.

Monocitos clásicos (MO1)	Monocitos intermedios MO2	Monocitos no clásicos MO3
(CD14+/CD16-)	(CD14+/CD16-) (CD14+/CD16+)	(CD14bajo/CD16+)

Los MO1 > 94% tiene una especificidad y sensibilidad > 90% en la distinción de la LMMC de una monocitosis reactiva; este umbral del 94% ha sido validado por grupos independientes. La normalización de la distribución de los monocitos durante el tratamiento puede indicar eficacia del tratamiento. En caso de coexistir inflamación con LMMC y un % de monocitos "clásicos" menor a 94%, la determinación de SLAM (+) es útil para su discriminación.

Alteraciones citogenéticas en LMMC:
No son específicas, puede verse en el 20 al 30% de los pacientes, estas incluyen:
- trisomía 8,
- pérdida del Y,
- alteraciones del cromosoma 7 (monosomía del 7, del 7q),

- trisomía 21,
- cariotipos complejos.

Tabla 4. Alteraciones citogenéticas en LMMC

Anormalidades citogenéticas en LMMC	
Citogenético normal	70%
Otras alteraciones citogenéticas	30%
+8	19-23%
-Y	16-20%
Monosomía 7/ del7q	14-23%
Del 20q	3-14%
+21	3-8%
der(3q)	8%
Otros 5q-, 12q-, 13q-, iso (17)	<5%
Cariotipo complejo	13-19%

Alteraciones moleculares LMMC:
Pueden encontrarse en > 90% de los casos, si bien ninguna mutación es característica. La mutación del *TET2* se observa en el 40 a 60%, siendo la mutación somática más común. Además de la mutación del *TET2*, la mutación del *SRSF2* y *ASXL1*, que suelen ser muy frecuentes, son de implicancia pronóstica, y en algunos casos predicen respuesta a hipometilantes, como es el caso de la asociación entre *TET2* y *ASXL1*, la cual es de mal pronóstico.
Al diagnóstico se recomienda valorar la determinación de las mutaciones *ASXL1, NRAS, SETBP1* y *RUNX1* por su relevancia en el pronóstico y de *IDH*, *FLT3* y *JAK2* por la posibilidad de administración de un tratamiento dirigido a estas dianas (Tabla 5).

Tabla 5. Alteraciones moleculares en LMMC

Control epigenético	Genes	Frecuencia
Modificadores de histonas	*ASXL1*	40%
	EZH2	5%
Metilación del ADN	*TET2*	60%
	DNMT3A	5%
Efecto dual	*IDH1*	1%
	IDH2	5-10%
Vías de señalización	*JAK2V617F*	5-10%
	CBL	15%
	NRAS	15%
	KRAS	10%
	PTPN11	5%
	FLT3	<5%
Pre-mRNA *splicing*	*SRSF2*	50%
	SF3B1	5-10%
	U2AF1	5-10%
	ZRZR2	5%
Transcripción y ensamble del nucleosoma	*RUNX1*	15%
	SETBP1	15%
Reparación daño del DNA	*TP53*	1%
	PHF6	5%

Pronóstico

El pronóstico de la LMMC es variable, la mediana de sobrevida es de 10-70 meses y una frecuencia de transformación a LMA 20-40% a los 5 años. Dentro de los índices pronósticos encontramos los clínicos (Tabla 6) y los actuales que incluyen características moleculares (ver tabla 6).

Tabla 6. Modelos pronósticos clínicos

Score Pronóstico	Año	N	Validación Externa	Variables incluidas	Medida de sobrevida en meses			
					BR	RI-1	RI-2	RA
MDAPS	2002	213	No	Hb <12 g/dl. Células inmaduras circulantes Recuento absoluto de linfocitos >2.5x10^9 Blastos en MO >10%	24	15	8	5
G-MDAPS	2008	306	Si, en 153 pacientes	Edad ≥65 años PS≥2 Trombocitopenia Anemia Aumento de blastos en MO Leucocitosis (>20x10^9/L) Anormalidades del Cromosoma 7 y cariotipo complejo Antecedentes de transfusión de GR	54	25	14	6
Modelo Pronóstico Mayo	2013	226	Si, en 268 pacientes	Recuento absoluto de monocitos >10x10^9/L Blastos en SP Hb <10g/dl PQT <100x10^9/L	32	18,5	-	10
GFM	2013	312	Si, en 165 pacientes	Edad ≥65 años Recuentos de GB >15x10^9/L Anemia PQT <100x10^9/L Mutaciones de ASXL1	NA	38,5	-	14,4
CPSS	2013	578	Si, en 274 pacientes	Subtipo FAB Subtipo OMS Score CTG específico para LMMC Dependencia transfusional de GR	72	31	13	5
MMM	2014	466	No	Monocitos en SP>10x10^9/L Blastos en SP Hb <10g/dl PQT <100x10^9/L Mutaciones de ASXL1	97	59	31	16

Tabla 7. Modelos pronósticos moleculares

<table>
<tr><th colspan="3">MMM</th><th colspan="3">GMF</th><th colspan="4">CPSS-mol</th></tr>
<tr><td colspan="3">Factores de Riesgo</td><td colspan="3">Factores de Riesgo</td><td colspan="4">Factores de Riesgo</td></tr>
<tr><td colspan="3" rowspan="2">Pq<100x10^9 (1,5 ptos)
Hb<10 gr/dl (2 ptos)
ASXL1 (1,5 ptos)
cel inmaduras (2ptos)
AMC>10X10^9/L (2 ptos)</td><td colspan="3" rowspan="2">Plaquetas <100x10^9 (2 ptos)
Hb <10 gr/dl en mujeres <11gr/dl en hombres (2ptos)
ASXL1 (2ptos)
Bcos >15x10^9/L (3ptos)
Edad >65 años (2 ptos)</td><td colspan="4">Subtipo OMS: LMMC-1 (0 ptos)/LMMC-2 (2 ptos)
FAB: LMMC-SM (0 ptos) /LMMC-MP (1ptos)
Dependencia transfusional: NO (0 ptos) / SI (1 pto)
Riesgo CTG: BAJO (0 ptos) Int 1 (1 pto) Int 2 (2 ptos) ALTO (≥3 ptos)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Moleculares</td><td colspan="2">Cariotipos</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td><td colspan="3"></td><td colspan="2">Ausencia mutaciones (0 ptos)</td><td colspan="2">Normal (0 ptos)</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td><td colspan="3"></td><td colspan="2">ASXL1(1 pto)</td><td colspan="2">Otros (1 pto)</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td><td colspan="3"></td><td colspan="2">NRAS(1 pto)</td><td colspan="2" rowspan="2">+8/cariotipo monosomal, cariotipo complejo (2ptos)</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td><td colspan="3"></td><td colspan="2">RUNX1 (2ptos)</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td><td colspan="3"></td><td colspan="4">Sobrevida</td></tr>
<tr><td>Riesgo</td><td>Pts</td><td>SV(m)</td><td>Riesgo</td><td>Pts</td><td>SV(m)</td><td>Riesgo</td><td>Pte</td><td>SV(m)</td><td>LMA</td></tr>
<tr><td>Bajo</td><td>0</td><td>97</td><td>Bajo</td><td>0-4</td><td>65</td><td>Bajo</td><td>0</td><td>NA</td><td>0%</td></tr>
<tr><td>Int1</td><td>≥2</td><td>59</td><td rowspan="2">Int</td><td rowspan="2">5-7</td><td rowspan="2">28</td><td>Int-1</td><td>1</td><td>64</td><td>8%</td></tr>
<tr><td>Int2</td><td>2.5-4.5</td><td>31</td><td>Int-2</td><td>2-3</td><td>37</td><td>24%</td></tr>
<tr><td>Alto</td><td>≥5</td><td>16</td><td>Alto</td><td>8-12</td><td>17</td><td>Alto</td><td>≥4</td><td>18</td><td>52%</td></tr>
</table>

Tratamiento

La única estrategia curativa en la LMMC es el trasplante de médula ósea, aunque sólo el 10% de los pacientes acceden al mismo, ya sea por su edad avanzada o la presencia de enfermedades concomitantes (Figura 1).

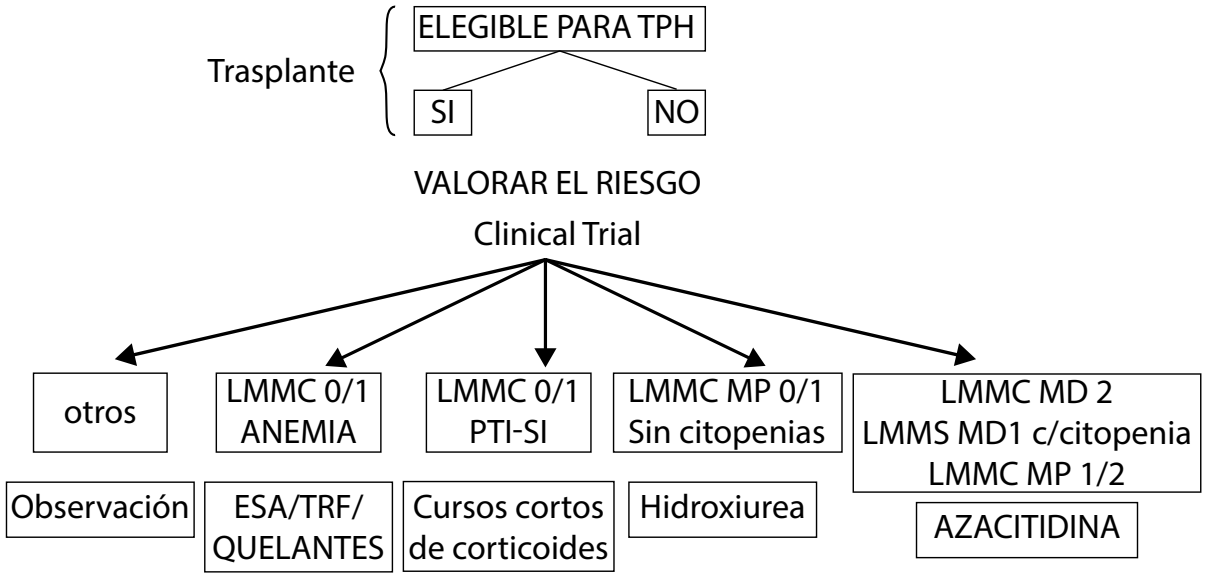
La tasa de respuesta en estudios retrospectivos varía entre el 17 al 50% con una mortalidad asociada al tratamiento que va entre el 12 y el 52% según las distintas series. *Nivel de evidencia 2A*

En su mayoría los tratamientos dependen de la categoría de riesgo y de las características de la enfermedad.

- **LMMC-MD de bajo riesgo:**
  → citopenias: agentes estimulantes (ESA). La EPO se utiliza con iguales consideraciones que en SMD. *Nivel de evidencia:2A*
- **LMMC-MP:**
  → **tratamiento citorreductor:**
  - **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:2A.*
  - **hipometilantes:** la tasa de respuestas alcanzada con estos fármacos en LMMC es de 40%-70%.
- **Fenómenos inflamatorios o procesos autoinmunes:**
  - curso corto de corticoides, que presentan una tasa de respuesta del 75 a 80%.
  - tratamiento hipometilante.
  - trombocitopenia inmune: eltrombopag (estudio prospectivo fase II en pacientes con LMMC-0 de bajo riesgo con plaquetas < de 50x10^9/L con una tasa de respuesta de 67%).

Los blancos moleculares como los inhibidores de *JAK2*, *FLT3* y *IDH2* pueden ser útiles para pacientes seleccionados solos o en combinación, siempre en el contexto de estudios de investigación.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento para pacientes con LMMC



TPH: trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, LMMC: leucemia mielomonocítica crónica, MD: mielodisplásica, MP: mieloproliferativa, ESA: agente estimulante de la eritropoyesis, PTI: trombocitopenia inmune. Los números acompañantes a LMMC corresponden a los factores de riesgo presentes según el CPSS.

Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con neutrofilia
Generalidades:
Denominada neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con neutrofilia en la 5ta. edición de la clasificación de la OMS y leucemia mieloide crónica atípica en la clasificación del Consenso Internacional 2022 (ICC) (Tabla 8).

Tabla 8. Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con neutrofilia. Criterios diagnósticos según OMS e ICC 2022

Criterio	**Clasificación ICC 2022**	**Clasificación OMS 2022 5ta. edición**
Nomenclatura	**Leucemia mieloide crónica atípica**	**Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con neutrofilia**
Recuento de leucocitos	≥ 13 x10⁹/L con células mieloides inmadurasa ≥ 10% del recuento leucocitario.	≥ 13 x10⁹/L con neutrofilia, con células mieloides inmadurasa ≥ 10% del recuento leucocitario.
Citopenia	Definición de citopenias de SMD[b]	No especificado
Blastos en SP y MO	< 20%	< 20%
Displasia	Disgranulopoyesis; neutrófilos hiposegmentados o hipersegmentados, con o sin agregación anormal de cromatina.	Células mieloides inmadurasa circulantes que constituyen ≥ 10% del recuento leucocitario, con displasia neutrofílica.
Eosinófilos	< 10%	No especificado
Monocitos	< 10%	< 10%
Celularidad MO y hematopoyesis	Hipercelular con hiperplasia granulocítica y displasia granulocítica, con o sin participación de otros linajes	Hipercelular con hiperplasia granulocítica y displasia granulocítica, con o sin afectación de otros linajes.

Criterios moleculares de exclusión	*BCR:ABL1* o fusiones de tirosina quinasa asociadas con neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia. Mutaciones *JAK2*, *MPL* y *CALR*.	*BCR:ABL1* o fusiones de tirosina quinasa asociadas con neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia. Mutaciones *JAK2*, *MPL* y *CALR*. Mutaciones *CSF3R* SMD/NMP-SA-T con mutaciones *SF3B1*.
Datos del NGSc	Deseable documentar la presencia de mutaciones *ASXL1* y *SETBP1*.	Deseable para documentar la presencia de mutaciones *SETBP1* y/o *ETNK1*.

a: Las células mieloides inmaduras incluyen promielocitos, mielocitos y metamielocitos.
b: Las citopenias que definen SMD incluyen Hb <13 g/dL en hombres y <12 g/dL en mujeres, neutropenia con recuento absoluto de neutrófilos <1.8 109/L y trombocitopenia con recuento de plaquetas <150 109/L.
c: Criterios de soporte. NGS: técnica molecular (next generation sequencing)

Características clínicas y biológicas
Incidencia: 1/100 (1%) de las LMC típicas.
• Edad: 72 años (rango 42- 88).
• Sexo: predominio masculino.
• Cuadro clínico de curso agresivo: esplenomegalia, LDH elevada y el 29% puede tener fibrosis medular.
Citogenético: Se observan alteraciones en aproximadamente el 40% de los pacientes. Las anomalías más freciemtes son:
- +8: 17%
- −7/del(7q): 6-8%
- cariotipos complejos: 4-8%

• Molecular: *ASXL1 (69%), TET 2, SRSF2, SETBP1 en 20 a 40 % (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 SMD/NMP con neutrofilia. Se asocia a manifestaciones clínicas de severidad (mayor leucocitosis, anemia y trombocitopenia) y a peor pronóstico.
• Diagnóstico diferencial principal con SMD/NMP-NOS, LMC Ph+ y MFP.
• **Sobrevida: presentan comportamiento agresivo con sobrevida media de 12 meses, desarrollando leucemia aguda un 40% de los casos a 18 meses.**

Factores pronósticos.
Índice de la *Mayo Clinic*
Variables: Edad > 67 años, Hb < 10 g/dL, *TET2* mutado.
Grupos de riesgo:
• riesgo bajo: 0-1 factor. Mediana de SV 18 meses.
• riesgo alto: 2-3 factores. Mediana de SV 7 meses.
Nivel de evidencia: 3

SRSF2 y SETBP1 se encuentran asociadas a pronóstico favorable y *RAS* y *RUNX 1* a pronóstico desfavorable.

Tabla 9. Diagnósticos diferenciales

SMD/NMP con neutrofilia LMCa	LMMC	LNC
Leucocitosis debida a neutrofilia con aumento de precursores ≥ 10% (promieloitos, metamielocitos y mielocitos) Basófilos < 2% Monocitos < 10% Disgranulopoyesis, puede verse condensación anormal de cromatina.	Monocitosis en SP persistente ≥ 1x10⁹/L y ≥ 10% de los leucocitos.	Leucocitosis ≥ 25x10⁹/L Neutrófilos seg/cayados ≥ 80% Precursores (promieloitos, metamielocitos y mielocitos) <1 0% Mieloblastos Raramente monocitos < 1x10⁹/L No hay disgranulopoyesis
BMO hipercelular con proliferación y displasia granulocítica, con o sin displasia eritroide o megacariocítica. Blastos en MO y SP < 20%	Displasia en 1 o más linajes • Si no hay displasia, el diagnóstico puede hacerse demostrando clonalidad (CTG o molecular), o si persiste monocitosis > 3 meses y se descartaron otras causas	BMO hipercelular con aumento de granulocitos en número y % Maduración granulocítica normal Blastos < 5%
Sin evidencia de reordenamiento de *PDGFA, PDGFB o FGFR1 o PMC1-JAK2.*	Sin evidencia de reordenamiento de *PDGFA, PDGFB o FGFR1* o *PMC1-JAK2* (excluidos especialmente en casos de eosinofilia).	Sin evidencia de reordenamiento de *PDGFA, PDGFB o FGFR1* o *PMC1-JAK2* Mutación de *CSF3R* u otra activante de *CSF3R* o en ausencia de ésta si la neutrofilia persiste > 3 meses, hay esplenomegalia y no hay causa reactiva (incluyendo neoplasia células plasmáticas) y si presente, demostrando clonalidad mieloide (CTG o molecular).
Sin criterio WHO p/ LMC *BCR-ABL1*+, MF1, PV o TE		Sin criterio WHO p/ LMC *BCR-ABL1*+, MF1, PV o TE

Tratamiento

- **AloTCPH:** 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 número bajo de pacientes.

Nivel de evidencia: 3.

- Ruxolitinib: ha sido utilizado en número bajo de pacientes con respuesta modesta.

3. Neoplasia milodisplásica/mieloproliferativa con sideroblastos en anillo/*SF3B1* y trombocitosis (SMD/NMP-SA-T, ARSA-T o SMD/NMP-*SF3B1*-T)

Generalidades

Criterios diagnósticos (OMS 2022, 5th Edition)**

- Displasia eritroide (con o sin otras displasias) y ≥ 15% de sideroblastos en anillo.
- Blastos < 1% en SP y < 5% en MO.
- Trombocitosis ≥ 450x109/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 rearreglos *BCR/ABL1, PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, PCM1-JAK2* o de las alteraciones cito-

genéticas 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.*

*****Según OMS 2022, se conservará el término SMD/NMP-SA-T en casos de SF3B1^{wt} más SA ≥ 15%, mientras que se denominará SMD/NMP-SF3B1-T si presenta el SF3B1 mutado.***

Características clínicas y fisiopatológicas
- Edad: 71-75 años.
- Género: predominio masculino.
- Sangre periférica: anemia + trombocitosis (> 450 x10^9/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).
- Las 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.
- Tiene baja probabilidad de transformación a leucemia aguda.

Pronóstico

Tabla 10. *Mayo Clinic Score*

Factor de riesgo	Ptos
Cariotipo anormal	2
ASXL1 mut	1
SETBP1 mut	1
Hb < 10 gr/dL	1

- Riesgo bajo: 0 puntos. Mediana de SV 80 meses
- Riesgo intermedio: 1 punto. Mediana de SV 42 meses
- 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 SMD/NMP-SA 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). Ver recomendaciones para el tratamiento de anemia en SMD. *Nivel de evidencia:* 2A.
- Luspatercept: consultar tratamiento de anemia en SMD riesgo bajo.
  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 riesgo alto 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).

4. SMD/NMP NOS

Generalidades

Es un cuadro con signos de proliferación y cambios displásicos que no puede ser asignado a ninguna otra categoría.

Tabla 11. Criterios diagnósticos. SMP/SMD NOS OMS e ICC 2022

Criterios	ICC 2022	Clasificación OMS 2022 5ta. Edición
Nomenclatura	Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa sin otra especificación (NOS).	Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa sin otra especificación (NOS).
Sangre periférica	Plaquetas ≥ 450 x10⁹/L o leucocitos ≥ 13x10⁹/L.	Combinación de citopenias y hallazgos proliferativos.
Citopenia	Citopenias que definen SMD.	
Blastos en SP y MO	< 20%	< 20%
Hallazgos en MO	Clonalidad demostrada por alt. citogenética o mutación somática. Si no se puede demostrar clonalidad se deben excluir otras causas.	Combinación de hallazgos proliferativos y displásicos.
Criterios de exclusión	Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y fusiones del gen de la tirosina quinasa. t(3;3) (q21.3;q26.2) e inv(3)(q21.3q26.2) del(5q) aislada	Neoplasias mieloides relacionadas con la terapia. Fusiones de genes que definen la enfermedad: *BCR:ABL1* o fusiones/reordenamientos de *PDGFRA*, *PDGFRB*, *JAK2* o *FGFR1* (neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y fusiones de genes de tirosina quinasa). Otras entidades de SMD/NMP, que incluyen LMMC, SMD/NMP con neutrofilia, SMD/NMP con mutaciones en *SF3B1* y trombocitosis

Características clínico patológicas

- Incidencia: desconocida.
- Edad mediana: 72 años.
- Género: predominio masculino.
- 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 sobrevi- da de 12 a 24 meses.
- De acuerdo a la estratificación molecular pueden clasificarse diferentes subtipos
  - LMMC símil: bialélico *TET 2, TET 2 /SRSF2 y RUNX1/SRSF2*.
  - LMCa símil: *ASXL1/SETBP1, ASXL1/SRSF2, ASXL1/EZH2 y RUNX 1 /EZH2 mut*.
  - *SMD/NMP-SA-T* símil: *SF3B1, DNMT3A/SF3B1, SF3B1/JAK2, y DNMT3A/JAK2mut)*.
  - *TP53 mut*
  - Otras: *STAG2, CBL, NRAS*, etc.
  - Molecular: ausencia de rearreglos *BCR- ABL1* o *PDGFR*, del (5q), inv(3) y sin características defini-

das 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, así como el IPSS-r. *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 de 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 DA, Orazi A, Hasserjian RP et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022;140(11):1200-1228.
- 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.
- González J, Perusini MA, Basquiera AL 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
- Khoury JD, Solary E, Abla O et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. Leukemia. 2022;36(7): 1703-1719.
- Konrokji R. et al. Luspatercept for myelodysplastic syndromes/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis. Blood. 2020. 136 (Supplement 1): 13–15.
- Malcovatti 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.
- Patnaik MM, Tefferi Chronic Myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2020 Jan;95(1):97-115.
- Patnaik M, Tefferi A. 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 M, Tefferi A. Atipical chronic myeloid leukemia and myelodysplastic-myeloproliferative neoplasm, not otherwise specified 2023 update on diagnosis, risk stratification, and management AM J Hematol. 2023; 98:681-689.

Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR::ABL negativas

Coordinadores:
Sackmann, Federico
fsackmann@fundaleu.org.ar
Vallejo, Verónica
vvallejo@icba.com

Autores:
Bendek, Georgina
Bender, Andrea
Camacho, María Fernanda
Carricondo, Emiliano
Caruso, Vanesa
Castro Ríos, Miguel
Gutierrez, Marina
Heller, Paula
Larripa, Irene
Longordo, Flavia
Maradei, Juan Luis
Maspero, Gisela
Moiraghi, Elena Beatriz
Montivero, Ana Romina
Narbaitz, Marina
Pérez, Mariel Ana
Rojas, Francisca
Roveri, Eriberto
Varela, Ana Inés
Vicente, Ángeles
Vijnovich Barón, Anahí

Declaración de conflictos de interés:
Federico Sackmann declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y BMS por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Beatriz Moiraghi declara haber recibido honorarios por parte de BMS, Novartis, , Pfizer , Tecnofarma y Varifarma por concepto de conferencias en las que ha participado. Marina Narbaitz declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Takeda 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 asesorías y actividades educativas en las que ha participado. Francisca Rojas declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias en las que ha participado. Eriberto Roveri declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Ana Ines Varela declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, BMS y Glaxo por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías en las que ha participado. Anahi Vijnovich Baron declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de actividad educativa en la que ha participado.

Índice

1. Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas (NMPCC) BCR::ABL negativas 685
1.1. Definición y clasificación 685
1.2. Alteraciones moleculares de las NMPCC 685
1.2.1 Mutaciones líderes 685
1.2.2 Mutaciones cooperadoras 687
1.3 Alteraciones citogenéticas de las NMPCC 688
1.4 Alteraciones anatomopatológicas de MO 688
1.5 Bibliografía 689
2. Policitemia vera 690
2.1 Definición 690
2.2 Criterios diagnósticos 690
2.3 Manifestaciones clínicas 690
2.4 Diagnósticos diferenciales 691
2.5 Policitemia Vera enmascarada y NMP inclasificable 692
2.6 Factores de riesgo 692
2.7 Tratamiento 692
2.8 Índice pronóstico PV: MIPSS PV 693
2.9 Tratamiento 693
2.10 Bibliografía 695
3. Trombocitemia esencial 697
3.1 Definición 697
3.2 Manifestaciones clínicas 697
3.3 Criterios diagnósticos 697
3.4 Diagnósticos diferenciales 698
3.5 Anatomía patológica de MO 698
3.6 Alteraciones moleculares y genéticas 698
3.7 Factores de riesgo de hemorragia y trombosis 698
3.8 Tratamiento 699
3.9 Bibliografía 701
4. Mielofibrosis primaria 703
4.1 Definición 703
4.2 Diagnóstico 703
4.3 Pronóstico 705
4.4 Tratamiento 706
4.5 Bibliografía 712
5. Leucemia neutrofílica crónica y leucemia eosinofílica crónica 713
5.1 Leucemia neutrofílica crónica (LNC) 713
5.1.1 Definición 713
5.1.2 Criterios diagnósticos 713
5.1.3 Tratamiento 713
5.2 Leucemia eosinofílica crónica (LEC) 713
5.2.1 Definición 713
5.2.2 Criterios diagnósticos 713
5.2.3 Tratamiento 714
5.2.4 Otras eosinofilias 714
5.3 Bibliografía 715
6. Neoplasias mieloide/linfoide con eosinofilia y fusiones de genes de receptores tirosina-quinasa 716
6.1 Definición 716
6.2 Clasificación 716
6.3 Algoritmo diagnóstico 717

6.4 Tratamiento 717
6.5 Bibliografía 718
7. Mastocitosis 719
7.1 Definición 719
7.2 Criterios diagnósticos 719
7.3 Estudios diagnósticos específicos 719
7.4 Anatomía patológica 720
7.5 Presentación clínica 720
7.6 Tratamiento de mastocitosis sistémica 720
7.7 Preparación para cirugía 722
7.8 Algoritmo de tratamiento de mastocitosis sistémica 722
7.9 Bibliografía 723

Abreviaturas

AAS:	Aspirina
BMO:	Biopsia de médula ósea
CHIP:	Clonal hematopoiesis of indeterminate potential
DIPSS:	*Dynamic International Prognostic Scoring System*
ERA:	Enfermedad renal avanzada
F:	Fedratinib
FRCV:	Factores de riesgo cardiovascular
FSP:	Frotis de sangre periférica
GIPSS:	*Genetically inspired international prognostic scoring system*
Hb:	Hemoglobina
HU:	Hidroxiurea
IFN:	Interferón
IPSET:	*Trombosis: International Prognosis Score for Thrombosis in Essential Thrombocythemia*
IPSS-MF:	*International Prognosis Scoring System*
IWG/MRT:	*International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*
LA:	Leucemia aguda
LAFM:	Leucemia aguda de fenotipo mixto
LEC:	Leucemia eosinofílica crónica
LMA:	Leucemia mieloide aguda
LMC:	Leucemia mieloide crónica
LNC:	Leucemia neutrofílica crónicaPoLMMC: Leucemia mielomonocítica crónica
SMD:	Neoplasias mielodisplásicas
MF:	Mielofibrosis
MFP:	MF primaria
MIPSS:	*Mutation-enhaced International Prognostic Model*
MYSEC:	*Myelofibrosis Secondary to PV and ET-Prognostic Model*
MK:	Megacariocitos
MO:	Médula ósea
NMP:	Neoplasias mieloproliferativas
NMPCC:	Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas
Ph:	*Philadelfia*
PV:	Policitemia vera
R:	Ruxolitinib
RAN:	Recuento absoluto de neutrófilos
RHC:	Respuesta hematológica completa
RM:	Remisión molecular

SHE:	Síndromes hipereosinofílicos
SP:	Sangre periférica
TALO:	Trasplante alogénico
TE:	Trombocitemia esencial
TPO:	Trombopoyetina
TV:	Trombosis venosa
TVP:	Trombosis venosa profunda

1. Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas (NMPCC) *BCR::ABL1* negativas

1.1 Definición y clasificación

Las NMPCC 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 (OMS) con revisión en 2022 (Tabla 1), basada en criterios clínicos, histológicos y moleculares.

Tabla 1. Clasificación de las neoplasias mieloides crónicas - OMS: revisión 2022

Neoplasias mieloproliferativas (NMP)
- ➢ Leucemia mieloide crónica (*BCR::ABL1* positiva)
- ➢ Policitemia vera
- ➢ Trombocitemia esencial
- ➢ Mielofibrosis primaria
  - • MFP etapa prefibrótica/temprana
  - • MFP etapa fibrótica
- ➢ Leucemia neutrofílica crónica
- ➢ Leucemia eosinofílica crónica
- ➢ Neoplasia mieloproliferativa, no clasificable

Neoplasias mieloide/linfoide con eosinofilia y fusiones de genes de receptores tirosina-quinasa
- ➢ Neoplasia mieloide/linfoide con rearreglo *PDGFRA*
- ➢ Neoplasia mieloide/linfoide con rearreglo *PDGFRB*
- ➢ Neoplasia mieloide/linfoide con rearreglo *FGR1*
- ➢ Neoplasia mieloide/linfoide con rearreglo *JAK2*
- ➢ Neoplasia mieloide/linfoide con rearreglo *FLT3*
- ➢ Neoplasia mieloide/linfoide con rearreglo *ETV6::ABL1*

Mastocitosis

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* (HRM) o mediante secuenciación automática de ADN.

1.2.1. Mutaciones líderes: directamente implicadas en conducir al desarrollo del fenotipo mieloproliferativo *BCR::ABL1*(-) en los genes *JAK2*, *CALR* o *MPL*. 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.

Mutaciones en *JAK2*

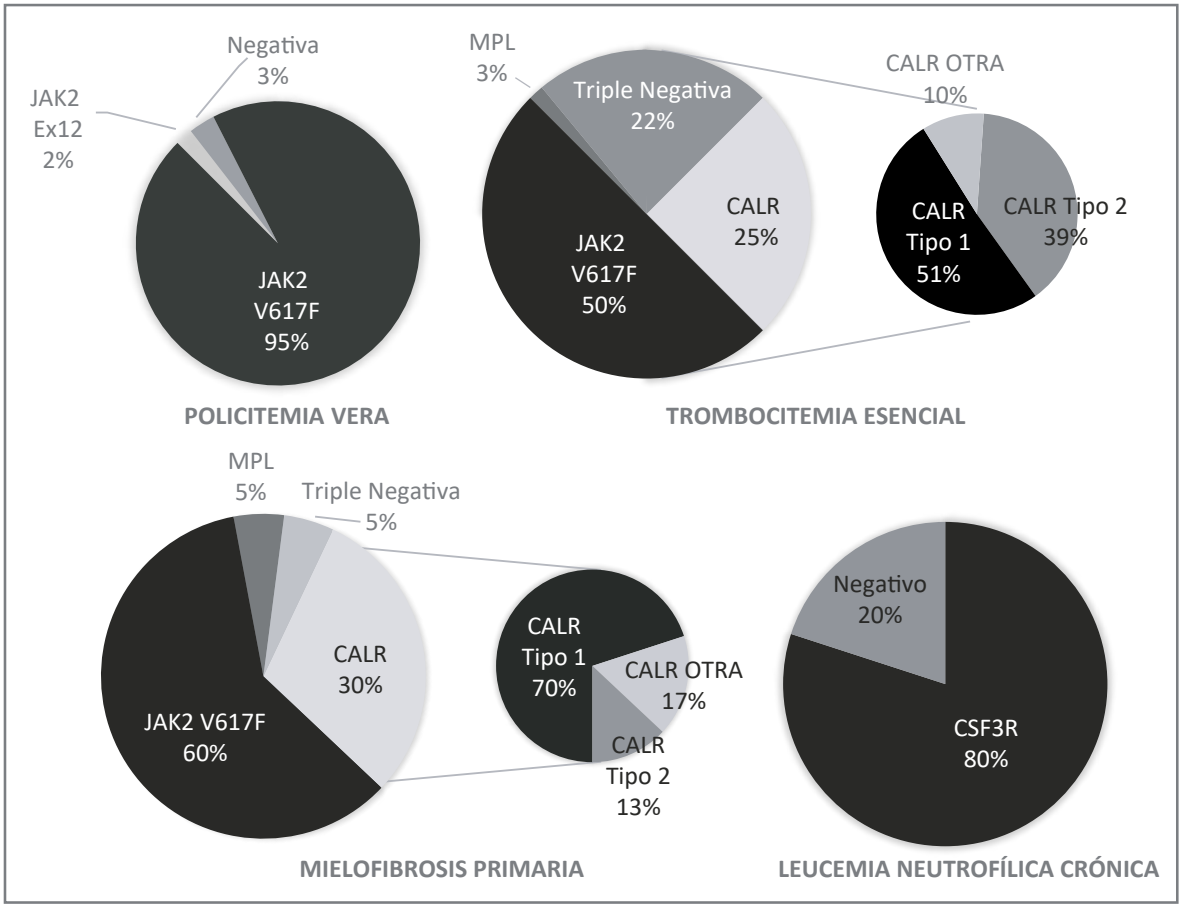
La alteración molecular más frecuente en pacientes con NMPCC *BCR::ABL1*(-), ocurre en el exón 14 (c.1849G>T [p.V617F]) del gen *JAK2* dando lugar a la activación continua de la proteína y la producción descontrolada de células sanguíneas. Otras mutaciones en el gen *JAK2* afectan al exón 12 y consisten en pequeñas inserciones o deleciones. Estos cambios se han descripto únicamente en PV (2-3%) que carecen de la mutación p.V617F.

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, en cuanto al pronóstico es similar a la mutación del exón 14.

Figura 1. Frecuencia de las mutaciones *JAK2, CALR, MPL* y CSF3R en NMPCC



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¸ deleción 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]). Existen otras deleciones e inserciones similares que se denominan tipo I-símil o tipo II-símil, con el mismo impacto clínico que las principales tipo I o II. 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 significativa- mente 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 *JAK2*V617F con una sobrevida más prolongada. Esta mejor sobrevida estaría restringida a los portadores de mutaciones *CALR* tipo I/I-símil (+), mientras que la sobrevida de pacientes con mutaciones *CALR* tipo II/II-símil (+) no difiere de aquélla de los *JAK2*(+).

Mutaciones en *MPL*

Estas mutaciones ocurren en el exón 10 del receptor de trombopoyetina *(MPL)* que afectan principalmente al aminoácido 515, siendo las más frecuentes: c.1544G>T (W515L) y c.1543_1544delinsAA (W515K). Menos frecuentemente se observan mutaciones en el aminoácido 505 (p.S505N). Las alteraciones descriptas en esta región provocan una ganancia de función mediante la activación constitutiva de la vía de transducción de señales JAK-STAT dependiente de este receptor.

Implicancia clínica de las mutaciones en *MPL*

- Se han descripto entre el 5-11% en MFP y en el 1-4% de TE. No se han descripto mutaciones del gen MPL en pacientes con PV.

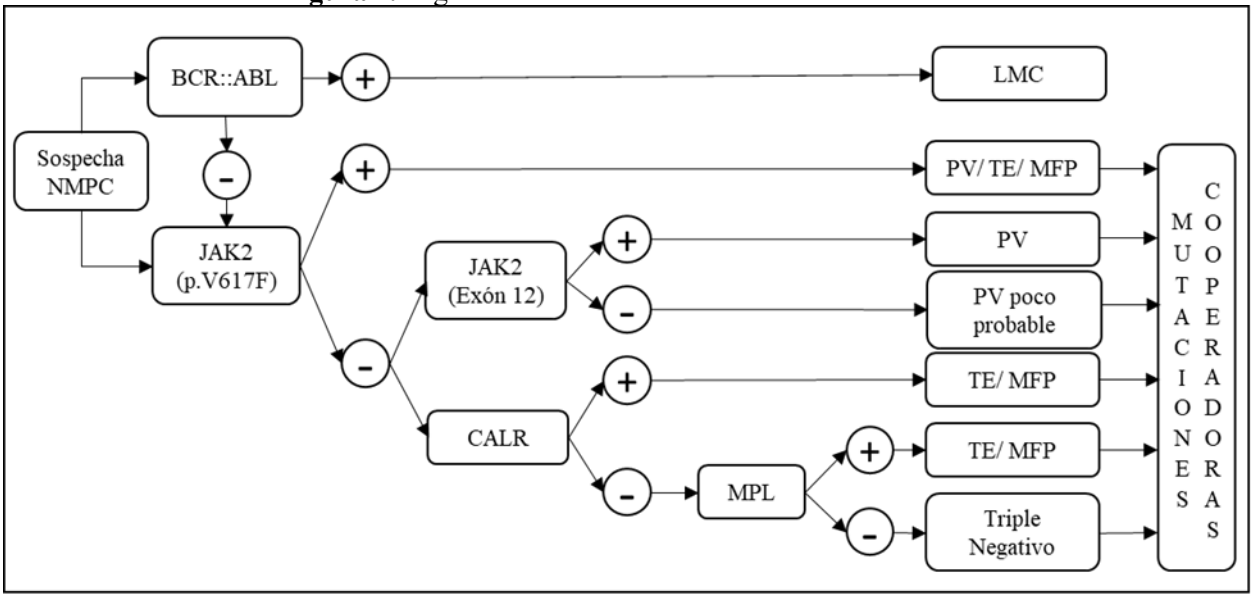
Mutaciones en *CSF3R*

Las alteraciones moleculares en el receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos *(CSF3R)* alteran su capacidad para regular la diferenciación de granulocitos y promueven la proliferación de neutrófilos maduros. La variante 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*.

Implicancia clínica de las mutaciones en CSF3R

- Las mutaciones en CSF3R son identificadas en >60% de los casos con LNC.
- Existe cierta evidencia que la presencia de mutaciones en CSF3R y ASXL1, junto al recuento alto de leucocitos y trombocitopenia pueden definir un subconjunto de pacientes con LNC de mayor riesgo. Sin embargo, existen datos limitados sobre los factores pronósticos y la sobrevida. En consecuencia, no existe un modelo de riesgo o un sistema de puntuación pronóstico.

Figura 2. Algoritmo del estudio molecular de las NMPCC



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, 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 NMPCC

NMPCC	Genes mutados asociados con:		Mutaciones asociadas con progresión a LMA
	Pronóstico favorable	Pronóstico desfavorable	
TE		*EZH2, SF3B1*	*DNMT3A, SRSF2, IDH1/2, XPD*
PV			*DNMT3A, SRSF2, IDH1/2, XPD*
MFP	*CALR tipo I/I-símil*	*ASXL1, SRSF2, EZH2*	*IDH1/2, SRSF2, ASXL1, U2AF1, TP53*
LNC		*ASXL1*	

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. Sin embargo, los estudios citogenéticos son de relevancia pues permiten:

- Confirmar clonalidad y descartar una mieloproliferación reactiva.
- Excluir el rearreglo *BCR::ABL1* 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 -7/7q-,inv(3)/3q21, i(17q), 12p-/12p11.2, 11q-/11q23, trisomías autosomales distintas a +9 y +8) 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 NMPCC; 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 NMPCC

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

- Alaggio R, Amador C, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1720-1748.
- 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 *CALR*eticulin 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.
- Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P et al. Impact of *CALR*eticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essen- tial thrombocythemia. Blood. 2014; 123:1552.
- 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.
- Tefferi A, Gangat N, Pardanani A, Crispino JD. Myelofibrosis: Genetic Characteristics and the Emerging Therapeutic Landscape. Cancer Res. 2022 Mar 1;82(5):749-763.
- Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2023 May;98(5):801-821.
- 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 *JAK2*V617F 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 mieloproliferativa con una proliferación celular trilineal, predominantemente de células progenitoras eritroides, con aumento de hematíes circulantes.

La evolución típica presenta 2 etapas:

- Fase policitémica o proliferativa
- Fase post policitémica o de MF post PV: con fibrosis igual o mayor a MF 2, esplenomegalia progresiva, anemia, leucoeritroblastos o síntomas constitucionales.

2.2. Criterios diagnósticos

Tabla 4. Criterios diagnósticos revisión OMS 2022

Mayores • Hb mayor a 16.5 gr/dL en hombres y 16 gr/dL mujeres • Hematocrito mayor a 49% en hombres y 48% mujeres • BMO que muestra hipercelularidad para la edad con crecimiento trilineal (panmielosis) incluyendo proliferación prominente eritroide, granulocítica y megacariocítica con MK pleomórficos maduros de diferentes tamaños* • Presencia de mutación JAK2V617F o JAK2 exón 12
Menores • Nivel sérico de EPO disminuido
Para realizar diagnóstico se requieren: **- 3 criterios mayores** **- 1 o 2 criterios mayores + 1 menor**
** 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 diferenciales

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 *VHL* (incluye policitemia)
				Mutaciones en *PHD2* (prolil hidroxilasa)
				Mutaciones *HIF2α* (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 *shunt* derecha a izquierda
				EPOC
				Apneas del sueño
				Síndrome obesidad-hipoventilación
				Grandes alturas
				Intoxicación por monóxido de carbono
				Tabaquismo
			Hipoxia local renal	Estenosis de arteria renal
				Quistes renales
				Hidronefrosis
				Acidosis tubular renal
		Aumento de producción de EPO independiente de hipoxia		Carcinoma hepatocelular
				Hemangioblastoma cerebral/ meningioma
				Feocromocitoma
				Leiomioma uterino
				Adenoma paratiroideos
				Eritrocitosis post trasplante renal*
		Uso de EPO exógena		Deportistas
		Drogas		Andrógenos, anabólicos esteroides
***algunos casos son independientes de EPO*				

2.5. Policitemia vera enmascarada y NMP inclasificable

Para pacientes con aumento documentado de Hb/Hto con respecto a su basal, asociado a una mutación JAK2, a pesar de que los niveles de Hb /Hto no lleguen a los definidos por la OMS.

2.6. 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%). Subnormal 85%. 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 en el 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 y/o NGS de médula ósea: nos puede brindar información adicional de pronóstico.
f) Medición de tamaño de hígado y bazo por imágenes.
g) Masa eritrocitaria: eritrocitos marcados con ^{51}Cr y albúmina con ^{125}I, permiten evaluar volumen total y masa eritrocitaria en casos dudosos.

2.6.1 Anatomía patológica de MO.

Diagnóstico histopatológico:

1. Fase policitémica: celularidad: 35-100% (media 80%), usualmente hipercelular 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. ϕ 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 mieloesclerosis.
- Presencia de hemosiderina.
- Pueden hallarse blastos CD34+ hasta un 10%.

2.6.2 Alteraciones moleculares y genéticas: (ver en el capítulo de NMPCC 1.2 y 1.3)

2.7. 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 x 10^9/L, la leucocitosis progresiva, cariotipo anormal,

presencia de mutaciones no líderes (SRSF2 e IDH2) 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 >15x10⁹/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 > 15x10⁹/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, obesidad, hipertensión arterial y diabetes) y leucocitosis mayor a 11x10⁹/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 1000x10⁹/L asociado a síndrome de von Willebrand adquirido.

2.8 Índice pronóstico PV: MIPSS PV *(mutation-enhaced international prognostic model for PV)*

Modelo pronóstico clínico, y genético que determina tres categorías de riesgo:

- bajo (0 a 1 punto) con una sobrevida media de 24 años,
- intermedio (2 a 3) con sobrevida media de 13.1 años,
- alto riesgo (más de tres puntos) con una sobrevida media de 3.2 años.

Las variables son: edad mayor a 67 (3 puntos), leucocitosis mayor 15x10⁹/L (2 puntos), cariotipo anormal (1 punto) mutación SRSF2 (3 puntos).

2.9 Tratamiento

Objetivos del tratamiento

- Prevenir las complicaciones trombóticas 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.
Todos los pacientes, independientemente del riesgo, deberían tener flebotomías programadas para mantener hematocrito menor a 45% y dosis baja de aspirina.

Tabla 6. Tratamiento adaptado al riesgo

Riesgo	Tratamiento
Bajo riesgo (edad < o igual 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 >1000x10⁹/L previo al uso de AAS para descartar síndrome de von Willebrand adquirido.*

*** Valorar citorreducción en los pacientes de bajo riesgo si: pobre tolerancia a flebotomía, leucocitosis progresiva, trombocitosis extrema, esplenomegalia sintomática o progresiva, persistencia de síntomas microvasculares.*

**** 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 10^9/L y leucocitos > 10 x 10^9/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.
5. Recuento absoluto de neutrófilos < 1,0 x 10^9/L o recuento de plaquetas <100 x 10^9/L o Hb< 10 g/dl, a la dosis mínima de HU requerida para lograr una respuesta completa o parcial clínico hematológica.
6. Trombosis o hemorragia relacionada a la enfermedad a pesar del tratamiento.
7. 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.
8. Falla en el control de los síntomas relacionados a la enfermedad.

**Esplenomegalia > a 10 cm debajo del margen costal.*

2. IFN Interferón (C1)

Se recomienda como primera línea en pacientes < 60 años (C2A).

Puede utilizarse el IFN-α convencional o las formas pegiladas (peg-IFN-α2a, peg-IFN-α2b 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:

- INF-α 2a recombinante en frascos ampollas o jeringas de 3 - 4,5 - 9 y 18 MU de UI.
- PEG-INF-α 2a en jeringa prellenada de 180 mcg de 1 ml.
- 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.

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 Initiatied 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 et al. Polycythemia Vera: Historical oversight, diagnostic detail and therapeutic views. Leukemia. 2021;35:3339-3351.

- 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 estratification 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%), más frecuentes arteriales (60-70%) que 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 de edad de inicio 50 a 60 años, sin predilección de sexo, con 20% de casos diagnosticados a los 30 años, con predominio en las mujeres (2:1), raro en niños.
- 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%)
- Prurito, y cefalea
- Trombosis y/o hemorragia al diagnóstico (11 a 25%).
- Esplenomegalia leve (< 5 cm) y/o hepatomegalia (10-15%).
- Síntomas constitucionales: fatiga, pérdida de peso, sudoración nocturna (poco frecuente).

3.3 Criterios diagnósticos

Tabla 7. Criterios diagnósticos revisión OMS 2022

Criterios mayores • Recuento plaquetario sostenido > 450 x 10^9/L • 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). • No debe reunir criterios de la OMS para LMC BCR-ABL +, PV, MFP, SMD o cualquier otra neoplasia mieloide. • Demostración de la mutación *JAK2V617F, CALR* o *MPL W515L/K*
Criterio menor • 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 8. Causas de trombocitosis

Primarias	Reactivas
Clonales TE, PV y MF manifiesta Fase prefibrótica de MF LMC MDS/NPM SMD (5q-) ARSA- T	• Infecciones agudas y crónicas (TBC-neumonía) • Injuria tisular (IAM, pancreatitis, post estado quirúrgico particularmente cirugía ortopédica, quemaduras) Procesos inflamatorios crónicos • Enfermedad inflamatoria intestinal, celiaquía • 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
No clonales Trombocitosis hereditaria	• Neoplasias (tumores sólidos, linfomas) • Drogas: vincristina, epinefrina, ATRA, citoquinas - Factores de crecimiento • Insuficiencia renal - Síndrome nefrótico • Ejercicio extremo • 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, Cito- plasma 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 extramedular es rara.
- Es importante establecer el diagnóstico diferencial con el estadio prefibrótico de la MFP (punto 4.2.2).

3.6 Alteraciones moleculares y genéticas (ver capítulo de NMPCC. 1.2 y 1.3)

3.7 Factores de riesgo de hemorragia y trombosis

Es relevante 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 x 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 x 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)* para la adecuación del tratamiento. El mismo considera: edad, sexo, trombosis previa, y presencia de JAK2, para la categorización en los grupos de riesgo detallados en la tabla 9.
- 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.

Factores de riesgo de transformación

- Se recomienda el uso del índice de riesgo MIPSS (Tabla 9) para evaluar la sobrevida y riesgo de progresión en pacientes jóvenes.

Tabla 9. Índice IPSET-Revisado y MIPSS

IPSET r		MIPSS-TE		Calculador de riesgos personalizado para NMP
		Factor	Puntos	
Muy bajo riesgo	<o =60 años JAK 2 NEG Sin historia de trombosis	Mutación de alto riesgo	2	Alteraciones genómicas agregadas más factores clínicos (edad, Hb, GB, plaquetas, sexo, trombosis previa, esplenomegalia)
Bajo riesgo	< o = 60 años JAK 2 POS Sin historia de trombosis	>60 años	3	
Riesgo intermedio	>60 años JAK 2 NEG Sin historia de trombosis	Sexo masculino	1	
Alto riesgo	>60 años JAK 2 POS o Historia de Trombosis	Recuento de GB >11.000/mm³	1	
MIPPS: índice total: 0-1 puntos: riesgo bajo; 2-5 puntos: riesgo intermedio; 6 o más puntos: riesgo alto. Mutaciones de alto riesgo: SF3B1, SRSF2 , TP53 and U2AF1				

3.8 Tratamiento

Objetivos del tratamiento

- Controlar síntomas.
- Resolver los trastornos de la microcirculación.
- Prevenir las complicaciones trombóticas y hemorrágicas.
- El tratamiento debe adecuarse de acuerdo a los síntomas, riesgo de hemorragia y riesgo trombótico de cada paciente.

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.

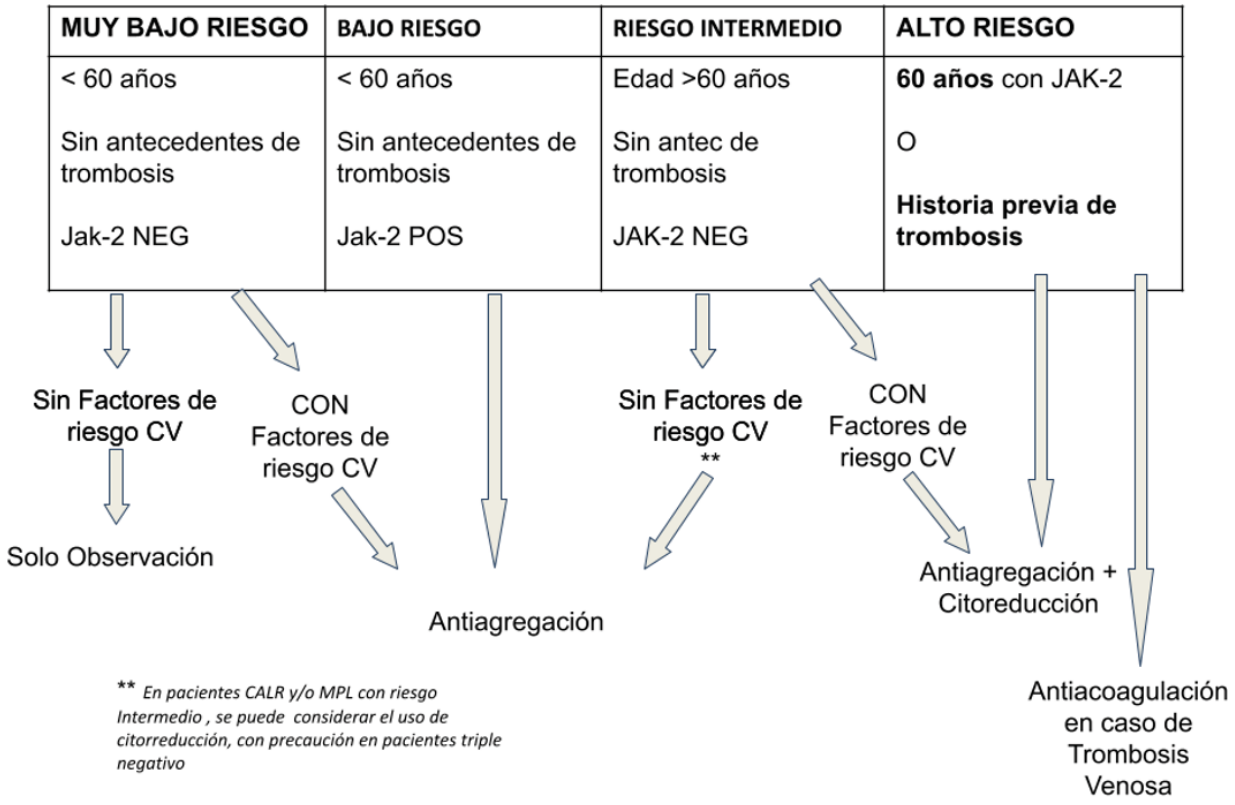
Tratamiento / Prevención de las manifestaciones hemorrágicas

- 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 hace excepción en casos de recuentos plaquetarios mayores a 1.500.000, los cuales son considerados de alto riesgo y deben ser citorreducidos (recomendación en guías del NCCN).
- Se recomiendan pautas de alarma y observación cercana al iniciar tratamiento antiagregante en pacientes con recuentos de plaquetas > 1.000 x 10^9/L.

Prevención / Tratamiento de las complicaciones trombóticas

- Se recomienda el control estricto de todos los FRCV.

De acuerdo a los grupos de riesgo definidos según el score r-IPSET y la presencia de factores de riesgo CV, se sugieren las siguientes medidas terapéuticas:



La dosis de AAS indicada es a dosis baja (70-100 mg), datos extrapolados del estudio ECLAP en PV.
El uso de doble dosis especialmente en pacientes de alto riesgo y JAK2 (+) es experimental.
El rol del uso de clopidogrel o equivalentes no es claro pero a menudo son intercambiables.
Tener en cuenta el uso de PPI en pacientes mayores de 70 años por el riesgo de hemorragia.

Tratamiento citorreductor (ver Citorreducción en PV)

- El logro de cifras de plaquetas por debajo de 400 x 10^9/mm³ y de leucocitos menor a 10 x 10^9/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 x 10^9/mm³ por lo que este es un objetivo razonable en la práctica clínica diaria (C2A).
- El recuento de plaquetas no se correlaciona con el riesgo de eventos trombóticos, por lo que no se conoce el número diana de plaquetas, ni la seguridad de la respuesta según los criterios de ELN.
- En pacientes de alto riesgo es ideal llevar el valor de plaquetas a valor normal, sin embargo, una diana de 600.000/mm³ puede ser apropiada en las otras poblaciones.
- Valorar también terapia citorreductora en casos de: leucocitosis progresiva, esplenomegalia progresiva o sintomática

Agentes citorreductores

a) Hidroxiurea:

- Fármaco de elección
- La citorreducción con HU se asoció a reducción de eventos trombóticos y es la base para su utilización en pacientes de alto riesgo, asociado con AAS.

b) Interferón:

- Recomendado su uso en pacientes jóvenes con evidencia de mayor reducción de la carga alélica de JAK2.
- En intolerancia o resistencia a la HU o INF podría plantearse el uso de anagrelide (C2A)

c) Anagrelide:

- Demostró no inferioridad comparado con hidroxiurea, pero 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.
- La combinación de anagrelide e HU en bajas dosis ha sido de utilidad para lograr mayor efectividad

Embarazo

- La frecuencia de embarazo en NMP es de 3.2/100.000 embarazos
- Alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, abortos recurrentes, muerte intrauterina, parto prematuro, retardo del crecimiento fetal y preeclampsia
- Embarazo de alto riesgo definido como:
  - historia de trombosis o hemorragia (en embarazo o no),
  - complicaciones obstétricas previas, necesitando acelerar el parto a la 37ª semana o en el desarrollo de cualquier complicación,
  - plaquetas mayores a 1.000.000 y hematocrito de 45-50%.

Recomendaciones

- Las complicaciones maternas son relativamente bajas 1.8% de trombosis mayores y 2.4% de hemorragias mayores (complicaciones más frecuentes en PV vs TE).
- En los casos de embarazo de alto riesgo se recomienda el uso de citorreducción con interferón.
- Reducción del riesgo de complicaciones:
  a) mantener el hematocrito entre 40-45%
  b) plaquetas menores a 1 millón
  c) aspirina 50-100 mg/día
  d) cambiar a heparina una a dos semanas previas al parto y continuar hasta 6 semanas postparto
  e) en caso de eventos arteriales previos mantener la aspirina hasta una semana previa al parto y realizar el cambio a heparina
  f) en ausencia de complicaciones hemorrágicas la aspirina debe ser reiniciada la más pronto posible.

Bibliografia

- 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.
- Bertozzi I, MD, Peroni E. Thrombotic risk correlates wiyh mutational status in true ET. 2016.
- Birgegård G, Besses C, Griesshammer L et al. Treatment of essential thrombocythemia in Europe: a prospective long-term observational study of 3649 high-risk patients in the Evaluation of Anagrelide Efficacy and Long-term Safety study . Haematologica. 2018; 103(1): 51–60.
- Cabagnols X, Defour JP, Ugo V. Differential association of calreticulin type 1 and type 2 mutations with

myelofibrosis and essential thrombocytemia:relevance for disease evolution. Leukemia. 2015; 29(1): 249- 52.

- CarobbioA, Thiele J, Passamonti F. Risk factors for arterial and venous thrombosis in OMS-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. Blood. 2011; 117:5857-9.
- Gisslinger H, Gotic M, Holowieck Ji, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in OMS-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. Blood. 2013; 121(10): 1720–1728.
- Godfrey A, Green AC, Harrison CN. Essential thrombocythemia: challenges in clinical practice and future prospects. Blood. 2023;141(16)1943-1953
- 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.
- Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. Br J Haematol. 2020; 189: 291- 302
- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia:2021 update on diagnosis, riskstratification and management. Am J hematol. 202.Dec;95(12):1599-1613.
- Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H et al. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. Blood. 2019; 134(18): 1498–1509.

4. Mielofibrosis primaria

4.1 Definición

La 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. (Ver Figura 2. Algoritmo del estudio molecular de las NMPCC).
- Estudio de mutaciones no conductoras tales como: *ASXL1*; *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2* y *U2AF1*; en caso de dificultad diagnóstica y/o, en caso de ser necesario, para precisar mejor el pronóstico.

4.2.1 Criterios para el diagnóstico de MFP

Los criterios de la OMS 2022 son los recomendados para el diagnóstico de MF en estadío prefibrótico o en fibrosis ya establecida.

Tabla 10. Criterios diagnósticos OMS 2022 MF en estadío prefibrótico

Criterios mayores (deben cumplirse todos) • Proliferación y atipía de MK, fibrosis de reticulina/colágeno ≤ grado 1, acompañado por aumento de la celularidad ajustada a edad de MO. Proliferación granulocítica y, frecuentemente, disminución de la eritropoyesis. • No cumplir criterios OMS para otras neoplasias mieloides. • Presencia de mutación *JAK2, CALR* o *MPL* o presencia de otros marcadores clonales*, o ausencia de evidencia de fibrosis reactiva en MO**.
Criterios menores (debe cumplirse al menos 1 de ellos) • Anemia no atribuible a otra comorbilidad. • Leucocitosis > 11 x 10^9/L, con ausencia de blastos en SP • Esplenomegalia palpable • 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 linfoide, cáncer, MTS o mielopatías tóxicas crónicas.*

Tabla 11. Criterios diagnósticos OMS 2022 MF "manifiesta" o establecida

Criterios mayores (deben cumplirse todos) • Presencia de proliferación y atipía de MK, acompañada de fibrosis de reticulina o fibrosis colágena ≥ grado 2. • No cumplir criterios OMS para otras neoplasias mieloides. • Presencia de mutación *JAK2, CALR* o *MPL* o presencia de otros marcadores clonales*, o ausencia de evidencia de fibrosis reactiva en MO**.
Criterios menores (debe cumplirse al menos 1 de ellos) • Anemia no atribuible a otra comorbilidad • Leucocitosis > 11 x 10^9/L • Esplenomegalia palpable • LDH elevada (sobre el límite máximo del valor institucional de referencia) • 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 linfoide, cáncer, MTS o mielopatías tóxicas crónicas*

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 ≥ 20% de blastos.

Tabla 12. Criterios diagnósticos de MF post PV o TE (ICC 2022)

MF post PV	MF post TE
Requeridos: • Documentación de diagnóstico previo de PV • Fibrosis en médula ósea ≥ grado 2	**Requeridos:** • Documentación de diagnóstico previo de TE • Fibrosis en médula ósea ≥ grado 2
Adicionales (al menos 2): • Anemia con ausencia de requerimiento de flebotomía en ausencia de tratamiento citorreductor • Leucoeritroblastosis • Esplenomegalia en aumento ≥ 5 cm o aparición de nueva esplenomegalia palpable • Síntomas constitucionales*	**Adicionales** (al menos 2): • Anemia (disminución del valor Hb ≥ 2 g/dL) • Leucoeritroblastosis • Esplenomegalia en aumento ≥ 5 cm o aparición de nueva esplenomegalia palpable • Síntomas constitucionales • Aumento de LDH
**Síntomas constitucionales: > 10% de pérdida de peso en 6 meses, sudoración nocturna, fiebre (>37,5°C) inexplicable*	

4.2.2. Biopsia de MO

Diagnóstico anatomo-patológico MFP estadio prefibrótico

- Hipercelularidad con proliferación neutrofílica.
- Disminución frecuente de la eritropoyesis con desviación a izquierda.
- Proliferación megacariocítica con atipías:
  - 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 del 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", hipercromasia, aumento de la relación núcleo citoplasmática, núcleos desnudos. Islas de hemopoyesis separadas por tejido conectivo o adiposo.
- Neoformación ósea. Osteoesclerosis.
- Fibrosis reticulínica (grado 2 y 3) y colágena.
- Dilatación sinusoidal con hemopoyesis 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 ≥ 20% de blastos significa transformación a LA.
- MK más atípicos con variaciones de tamaño, hipolobulados, hipercromáticos. Nidos densos.

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 de pronóstico 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 de pronóstico fueron diseñadas para pacientes con MFP, aunque suelen utilizarse indistintamente tanto en MFP como en MFS. La ventaja de estas escalas es la utilización de 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.
- MIPSS70+ incorpora niveles de riesgo citogenéticos y moleculares con variables clínicas.
- GIPSS está basada absolutamente en variables genéticas (cariotipo, ausencia de CALR tipo 1 y presencia de mutaciones en *ASXL1, SRSF2,* o *U2AF1 Q157*.

Tabla 13. Índices pronósticos en MF

VARIABLE	IPSS	DIPSS	DIPSS-plus	MIPSS70	MIPSS70+ v2	GIPSS	MYSEC-PM
Edad >65 años	1	1	1				0.15 x c/ año
Síntomas constitucionales[1]	1	1	1	1	2		1
Hemoglobina <10 g/dL	1	2	1	2			
Hemoglobina <11 g/dL							2
Anemia moderada[2]					1		
Anemia severa[3]					2		
Recuento leucocitario >25 x10^9/L	1	1	1	2			
Blastos en SP ≥1%	1	1	1				
Blastos en SP ≥2%				1	1		
Blastos en SP ≥3%							2
Cariotipo desfavorable[4]			1		3	1	

Cariotipo de muy alto riesgo[5]					4	2	
Recuento plaquetario <100x10⁹/L			1	2			
Recuento plaquetario <150x10⁹/L							1
Requerimiento transfusional de GR			1				
Grado de fibrosis ≥2				1			
Ausencia CALR tipo I/I-símil				1	2		2
1 mutación HMR[6]				1	2		
≥2 mutaciones HMR[6]				2	3	1	
Mutación en *ASXL1*						1	
Mutación en *SRSF2*						1	
Mutación *U2AF1* Q157						1	

[1] Síntomas constitucionales: sudoración nocturna, fiebre, pérdida de peso
[2] Anemia moderada: Hb 8–9.9 g/dL en mujeres y 9–10.9 g/dL en hombres.
[3] Anemia severa: Hb <8 g/dL en mujeres y <9 g/dL en hombres.
[4] Cariotipo desfavorable (DIPSS-plus): cariotipo complejo o rearreglos de +8,-7/7q-, i(17q), inv(3),-5/5q-,12p-, 11q23
[4] Cariotipo desfavorable (MIPSSv2/GIPSS): cualquier cariotipo que no sea normal ni VHR o con anomalías únicas de 20q-, 13q-, +9, translocación/duplicación de chr.1 o alteraciones cromosómicas sexuales incluyendo –Y.
[5] Cariotipo de muy alto riesgo (MIPSSv2/GIPSS): alteraciones simples/múltiples de −7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p−/12p11.2, 11q−/11q23 o trisomías autosómicas sin incluir a +8 ni +9.
[6] Mutaciones HMR (High molecular risk) (MIPSS70): ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1, IDH2.
[6] Mutaciones HMR (MIPSSv2/GIPSS): ASXL1, SRSF2, U2AF1 Q157

Tabla 14. Definición de riesgo según índice pronóstico

Grupo de riesgo	IPSS		DIPSS		DIPSS Plus		MIPSS70		MIPSS70+ v2		GIPSS		MYSEC-PM	
	Pts	Md SV	Pts	Md SV	Pts	Md SV	Pts	Md SV	Pts	Md SV	Pts	Md SV	Pts	Md SV
Muy bajo									0	NA				
Bajo	0	11.3	0	NA	0	15,4	0-1	NA	1-2	16.4	0	26.4	<11	NA
Intermedio 1	1	7.9	1-2	14.2	1	6.5	2-4	6.3	3-4	7.7	1	8	11-13	9.3
Intermedio 2	2	4,0	3-4	4	2-3	2.9					2	4.2	14-15	4.4
Alto	≥3	2.3	5-6	1.5	≥ 4	1.3	≥5	3.1	5-8	4.1	≥3	2	>15	2
Muy alto									≥9	1.8				

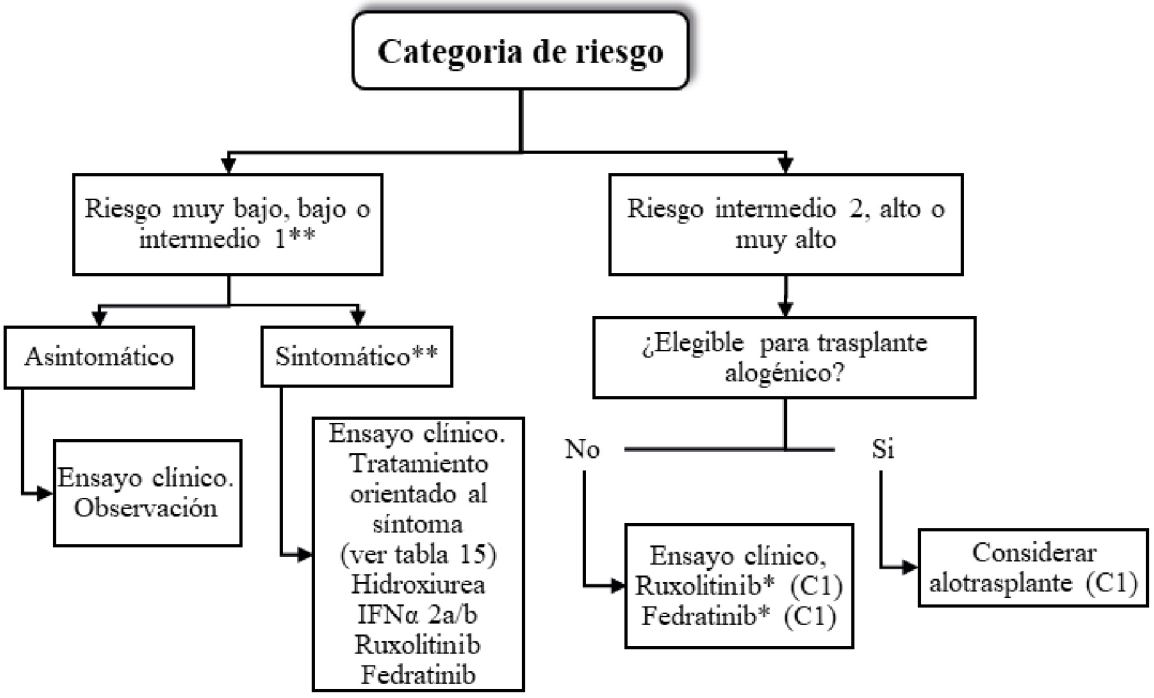
Pts: puntos; Md SV: mediana de sobrevida en años; NA: no alcanzado

4.4 Tratamiento

- Sólo el alotrasplante es potencialmente curativo (±30% morbi-mortalidad).
- 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).
- Hasta el momento no se ha demostrado que la terapia con inhibidores de JAK2 revierta la fibrosis de la MO o induzca remisiones completas o parciales; su mayor beneficio es en el alivio de los síntomas y la
- reducción del tamaño del bazo.

En la figura 3 se plantea el algoritmo de tratamiento.

Figura 3. Algoritmo de tratamiento para MF



**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 15. Tratamiento dirigido al síntoma en mielofibrosis

Síntoma	Tratamiento	Dosis	% Respuesta	Comentario
Anemia	EPO (C1) Darbopoyetina (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
	Meprednisona (C1)	0,5 mg/Kg/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 meprednisona (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 < 100x10⁹/L. Combinar meprednisona oral 15-30 mg/d

Esplenomegalia	Ruxolitinib (C1)	Ver más adelante		
	Fedratinib (C1)	Ver más adelante		
	HU (C1)		40% (respuesta transitoria)	
	Radioterapia (C3)		Tasa de respuesta alta	Toxicidad hematológica severa
	Esplenectomía (C3)		**En severas citopenias refractarias**	Morbilidad 31-50% Mortalidad perioperatoria 9%
Síntomas constitucionales	Ruxolitinib (C1)	Ver más adelante		
	Fedratinib (C1)	Ver más adelante		
Leucocitosis extrema/ progresiva	HU	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.				

a) 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 16. Dosis según recuento de plaquetas

Plaquetas	Dosis
>200 x 10^9 / L	20 mg dos veces al día
entre 100 × 10^9/ L y 200 × 10^9 / L	15 mg dos veces al día
entre 50 × 10^9/ L y 99 × 10^9 / L	5 mg dos veces al día *
< 50 × 10^9 / L	Evaluar riesgo beneficio
**trombocitopenia basal entre 50 y 99 x10^9/L dosis inicial de 5 mg dos veces al día. control hemograma semanal.* *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 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 17. 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 estre chamente a los pacientes para citopenias al iniciar el tratamiento con un inhibidor moderado de CYP3A4.

Insuficiencia renal:

- Insuficiencia renal leve o moderada: no requiere ajuste de dosis.
- Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min): reducir aproximadamente un 50% la dosis inicial recomendada, basada en el recuento de plaquetas para pacientes con MF y administrarse dos veces al día. Controlar cuidadosamente la seguridad y la eficacia del tratamiento con R en estos pacientes.
- Pacientes con ERA en hemodiálisis: existen datos limitados para determinar las mejores opciones de dosis. Los datos disponibles 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.

b) Fedratinib

Indicaciones

- Es un inhibidor oral, selectivo de JAK2 para el tratamiento de la esplenomegalia y/o síntomas constitucionales de los pacientes con MFP o secundaria tanto en primera línea o ante falla de R.

Dosis

- La dosis es de 400 mg una vez al día. Se recomienda tomarlo con los alimentos. Los pacientes que están en tratamiento con R, antes de iniciar el tratamiento con F deben reducir gradualmente y suspender R de acuerdo con la ficha técnica del mismo. El tratamiento puede continuar mientras los pacientes obtengan beneficio clínico.

Consideraciones generales

- Antes de iniciar el tratamiento con F, se recomienda evaluar los niveles de tiamina (vitamina B1), hemograma completo, panel hepático, amilasa/lipasa, urea y creatinina. El tratamiento con F no se debe iniciar en pacientes con deficiencia de tiamina hasta que se hayan corregido los niveles de la misma y se debe evaluar sus niveles durante todo el tratamiento.
- No se recomienda iniciar tratamiento con F en pacientes con un recuento de plaquetas basal inferior a 50 x 10^9/l y un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1,0 x 10^9/l.
- Utilizar antieméticos profilácticos según la práctica habitual durante las primeras 8 semanas de tratamiento y continuarlos luego según necesidad. Se recomienda administrar con una comida con un alto contenido en grasas para reducir la incidencia de náuseas y vómitos.

Eventos adversos hematológicos

- Se aconseja suspender F en pacientes que no puedan tolerar una dosis de 200 mg/día.

Tabla 18. Reducciones de la dosis según toxicidad hematológica

Toxicidad	Reducción de dosis
Trombocitopenia grado 3 con hemorragia activa (recuento de plaquetas <50x10⁹/l) o trombocitopenia grado 4 (recuento de plaquetas < 25x10⁹/l)	Interrumpir la dosis de F hasta la resolución a grado ≤2 (recuento de plaquetas <75 x 10⁹/l) o al valor basal. Reiniciar la dosis a 100 mg diarios por debajo de la última dosis administrada.
Neutropenia grado 4 (RAN: < 0,5x10⁹ /l)	Interrumpir la dosis de F hasta resolución a grado ≤2 (RAN <1,5 x 10⁹/l) o al valor basal. Reiniciar la dosis a 100 mg/día por debajo de la última dosis administrada. Puede usarse G-CSF a criterio del médico
Anemia grado 3 y superior, transfusión indicada (nivel de Hb < 8,0 g/dl)	Interrumpir la dosis de F hasta la resolución a grado ≤2 (nivel de Hb <10,0 g/dl) o al valor basal. Reiniciar la dosis a 100 mg/día por debajo de la última dosis administrada.

Eventos adversos no hematológicos

- Náuseas, vómitos o diarrea
- Aumento de bilirrubina y transaminasas
- Aumento de lipasa/amilasa
- Encefalopatía de Wernicke

Ajustes de dosis en situaciones clínicas especiales

Interacciones medicamentosas

- Modificaciones de dosis con el uso simultáneo de inhibidores potentes del CYP3A4: la dosis de F se debe reducir a 200 mg. Es necesario realizar un control cuidadoso (p. ej., al menos cada semana) de los pacientes. Al suspender la coadministración con un inhibidor potente del CYP3A4, la dosis de F se debe aumentar a 300 mg/día durante las primeras dos semanas y luego 400 mg/día, según tolerancia.

Insuficiencia renal

- En los pacientes con ERA (depuración de creatinina de 15 ml/min a 29 ml/min), la dosis se debe reducir a 200 mg. No se recomienda modificar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina de 30 ml/min a 89 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada preexistente pueden necesitar controles semanales.

Insuficiencia hepática

- Evitar el uso de F en pacientes con insuficiencia hepática grave. No es necesario modificar la dosis inicial en pacientes con disfunción hepática leve o moderada.

c) Tratamiento combinado

Hay múltiples estudios, generalmente fase I o II, sobre R 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.

d) 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 capitulo PV tratamiento).

e) 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).

f) Trasplante en MF:

Ver capítulo de trasplante de células madres hematopoyéticas

g) 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 en que se planea TALO es un esquema de inducción clásico para LMA o bien un esquema de hipometilantes asociado a venetoclax. No está demostrado que la combinación de hipometilantes 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

- Alessandra Malatto et al. Splenectomy in Myelofibrosis: Indications, Efficacy, and Complications. Clinical Lymphoma,Myeloma&Leukemia, 2020;20(9):588-95.
- Al-Ali H, Griesshammer H, le Coutre P et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. Haematol. 2016; 101: 1065-1073.
- Alessandra Malatto et al. Splenectomy in Myelofibrosis: Indications, Efficacy, and Complications. Clinical Lymphoma,Myeloma&Leukemia,Vol.20,No.9,588-95. 2020.
- 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.
- Bose P, Verstovsek S. Management of Myelofibrosis-Related Cytopenias. Curr Hematol Malig Rep. 2018Jun;13(3):164-172.
- 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.
- Gupta V, Yacoub A, Verstovsek S et al. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients with Primary (P), Post-Polycythemia Vera (Post-PV), and Post-Essential Thrombocythemia (Post-ET) Myelofibrosis (MF) Previously Treated with Ruxolitinib: Primary Analysis of the FREEDOM Trial. Blood (2022) 140 (Supplement 1): 3935–3937.
- 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.
- Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. Leukemia. 2022;36:1703-1719.
- NCCN Guidelines Version 1.2023 Myelofibrosis
- Passamonti F, Giorgino T, Mora B et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. Leukemia. 2017; 31:2726-2731.
- 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.
- Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2023;98:801–821.
- Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. NEJM 2012; 366:700-807.
- 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 et al. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. Haematologica. 2015; 100: 479-488.

5. Leucemia neutrofílica crónica y leucemia eosinofílica crónica

5.1 Leucemia neutrofílica crónica (LNC)

5.1.1 Definición.

La leucemia neutrofílica crónica (LNC) es una NMP poco frecuente caracterizada por neutrofilia persistente y, a menudo, esplenomegalia. La mayoría de los pacientes tienen un mal pronóstico, con una sobrevida media de 1,8 años. La presencia de variantes en el gen CSF3R, que codifica la proteína del receptor de superficie celular para el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF-R), es la característica genética diagnóstica, aunque su ausencia no excluye la posibilidad de LNC. La mayoría de los casos tienen mutaciones cooperadoras en los genes *SETBP1, ASXL1* y *SRSF2*, entre otras.

5.1.2 Criterios diagnósticos

Tabla 19. Criterios diagnósticos revisión OMS 2022

1. Recuento de GB en sangre periférica ≥13x10⁹/L*. Los neutrófilos segmentados más los neutrófilos en bandas constituyen ≥80% de los GB. Sin displasia significativa. Los precursores de neutrófilos (promielocitos, mielocitos y metamielocitos) constituyen < 10% de los GB. El recuento de monocitos debe ser <10% de todos los leucocitos.
2. Médula ósea hipercelular con serie mieloide incrementada con maduración normal.
3. T618I u otra mutación activadora de CSF3R o neutrofilia persistente (≥3 meses), esplenomegalia y ninguna causa identificable de neutrofilia reactiva incluyendo la ausencia de neoplasia de células plasmáticas. En caso de presencia de una neoplasia de células plasmáticas demostrar clonalidad de células mieloides por estudios citogenéticos o moleculares.
4. No cumplir con los criterios diagnóstico para LMC, PV, ET, MFP o de neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y fusiones de genes de tirosina quinasa.
5. GB ≥25x10⁹/L en los casos CSF3R negativos

Los diagnósticos diferenciales incluyen, entre otros, recciones leucemoides, LMC y, especialmente, LMC atípica, la cual se caracteriza por la presencia de rasgos displásicos.

5.1.3 Tratamiento

El único tratamiento con potencial curativo es el trasplante de células hematopoyéticas, limitado a pocos pacientes elegibles. Como agentes citorreductores, la hidroxiurea es el más utilizado para reducir la leucocitosis y la esplenomegalia. El ruxolitinib podría tener un rol en pacientes con mutaciones en *CSF3R*, particularmente aquéllos con la mutación T618I, la cual activa la vía JAK/STAT. En un estudio fase II reciente, el ruxolitinib ha demostrado ser eficaz en una proporción de pacientes con LNC, constituyendo una opción terapéutica en pacientes refractarios a hidroxiurea.

5.2 Leucemia eosinofílica crónica (LEC)

5.2.1 Definición.

La leucemia eosinofílica crónica (LEC) es una entidad rara, muy poco frecuente, caracterizada por una proliferación clonal de precursores y eosinófilos maduros morfológicamente anormales que dan como resultado una hipereosinofilia persistente en SP y MO y, frecuentemente, fibrosis significativa asociada con un infiltrado eosinofílico. Las alteraciones citogenéticas más frecuentes son +8, +15, del(5q), del(9), monosomía 7, isocromosoma 17q o cariotipo complejo. Las mutaciones en ASLXL1, TET2, DNMT3A y EZH2 también fueron reportadas.

5.2.2 Criterios diagnósticos

Tabla 20. Criterios diagnósticos para LEC revisión OMS 2022

1. Hipereosinofilia en SP (recuento de eosinófilos ≥1,5x10⁹/L y eosinófilos ≥10% de GB)
2. Blastos <20% en SP y MO, que no cumplan con otros criterios de diagnóstico para LMA.
3. Sin fusiones de los genes tirosina-quinasa, como: *BCR::ABL1, ABL1, PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2 o FLT3*
4. No cumplir con los criterios para otras NMP: leucemia mielomonocítica crónica o mastocitosis sistémica.

5. Médula ósea con celularidad aumentada con megacariocitos displásicos con o sin características displásicas en otros linajes y fibrosis asociada con un infiltrado eosinofílico o aumento de blastos ≥5% en MO ≥2% en SP.
6. Citogenética clonal y/o mutación(es) somática(s). Presencia de alguna alteración citogenética clonal y/o mutación(es) somática(s)*
**en ausencia de marcador clonal, los hallazgos anatomopatológicos característicos son suficientes para definir la patología en ausencia de incremento de blastos y descartando otras patologías mieloides.*

5.2.3 Tratamiento

Series de casos de pocos pacientes demuestran que esta entidad tiene un pronóstico adverso, aproximadamente la mitad evoluciona a transformación leucémica y la mediana de sobrevida global es entre 16 y 22 meses.

- Primera línea: corticoides, HU o INFα.
- Casos seleccionados pueden beneficiarse con imatinib, usualmente con dosis altas (igual o mayor a 400 mg/día) aunque las respuestas pueden ser parciales y de poca duración.
- El TALO podría considerarse en pacientes resistentes y con riesgo de transformación a LMA de transformación a LMA.

5.2.4 Otras eosinofilias

- **Síndromes hipereosinofílicos idiopáticos (SHEi):** se caracterizan por (1) hipereosinofilia en MO persistente; (2) daño de órganos relacionado con la infiltración de eosinófilos y (3) sin etiología reactiva, familiar o neoplásica conocida, así como exclusión de SHE con linaje mixto.
- El diagnóstico de SHEi requiere de los siguientes 6 criterios:

1. Hipereosinofilia persistente en SP (recuento de eosinófilos ≥1,5x10^9/L y eosinófilos ≥10% de GB).
2. Daño y/o disfunción de órganos atribuible al infiltrado eosinofílico tisular
3. No evidencia de una enfermedad autoinmune reactiva bien definida o de una condición/trastorno neoplásico subyacente a la hipereosinofilia.
4. Exclusión de síndrome hipereosinofílico con linaje mixto.
5. Médula ósea morfológicamente dentro de los límites normales, excepto por aumento de eosinófilos
6. Sin anomalía clonal, con la salvedad de CHIP.

- **Síndromes hipereosinofílicos de significado desconocido (HEi):** se presenta con HE persistente, pero no tiene daño orgánico asociado.

Tratamiento síndrome hipereosinofílico idiopático:

- Primera línea: prednisona 1 mg/kg/día. Iniciar descenso lento tras control de síntomas y recuento de eosinófilos <1,5 x10^9/L. 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.
- En pacientes refractarios a otras líneas de tratamiento: imatinib 400 mg/día.
- Se ha observado respuesta hematológica a vincristina, ciclofosfamida, etopósido, ciclosporina A.

Bibliografía

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022 Sep 15;140(11):1200-1228.
- Cross NCP, Hoade Y, Tapper WJ, et al. Recurrent activating STAT5B N642H mutation in myeloid neoplasms with eosinophilia. Leukemia. 2019;33(2):415-425.
- Fang H, Ketterling RP, Hanson CA, Pardanani A, Kurtin PJ, Chen D, et al. A test utilization approach to the diagnostic workup of isolated eosinophilia in otherwise morphologically unremarkable bone marrow: a single institutional experience. Am J Clin Pathol. 2018;150:421–31.
- Gotlib J, Maxson JE, George TI, Tyner JW. The new genetics of chronic neutrophilic leukemia and atypical CML: implications for diagnosis and treatment. Blood. 2013 Sep 5;122(10):1707-11.
- Maxson JE, Tyner JW. Genomics of chronic neutrophilic leukemia. Blood. 2017 Feb 9;129(6):715-722.
- Ouyang Y, Qiao C, Chen Y, Zhang SJ. Clinical significance of CSF3R, SRSF2 and SETBP1 mutations in chronic neutrophilic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. Oncotarget. 2017 Mar 28;8(13):20834-20841.
- Pardanani A, Lasho TL, Laborde RR, Elliott M, Hanson CA, Knudson RA, Ketterling RP, Maxson JE, Tyner JW, Tefferi A. CSF3R T618I is a highly prevalent and specific mutation in chronic neutrophilic leukemia. Leukemia. 2013 Sep;27(9):1870-3.
- Pardanani A, Lasho T, Wassie E, et al. Predictors of survival in OMS-defined hypereosinophilic syndrome and idiopathic hypereosinophilia and the role of nextgeneration sequencing. Leukemia. 2016;30(9):1924-1926.
- Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematology 2022; 97 (1):129
- Szuber N, Elliott M, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia: 2022 update on diagnosis, genomic landscape, prognosis, and management. Am J Hematol. 2022 Apr;97(4):491-505. doi: 10.1002/ajh.26481. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35089603.
- Szuber N, Finke CM, Lasho TL, Elliott MA, Hanson CA, Pardanani A, Tefferi A. CSF3R-mutated chronic neutrophilic leukemia: long-term outcome in 19 consecutive patients and risk model for survival. Blood Cancer J. 2018 Feb 15;8(2):21.
- Wang SA, Tam W, Tsai AG, et al. Targeted next-generation sequencing identifies a subset of idiopathic hypereosinophilic syndrome with features similar to chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified. Mod Pathol. 2016;29(8):854-864.
- Lee JS, Seo H, Im K, et al. Idiopathic hypereosinophilia is clonal disorder? Clonality identified by targeted sequencing. PLoS One. 2017;12(10):e0185602.
- Wang SA, Hasserjian RP, Tam W, et al. Bone marrow morphology is a strong discriminator between chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified and reactive idiopathic hypereosinophilic syndrome. Haematologica. 2017;102(8):1352-1360.

6. Neoplasias mieloide/linfoide con eosinofilia y fusiones de genes de receptores tirosina-quinasa

6.1 Definición

- Recuento de eosinófilos ≥ 1500/mm³, documentado en al menos 2 ocasiones o marcada eosinofilia tisular y manifestación clínica atribuible a eosinofilia.
- Eosinofilia: aumento de eosinófilos > 500/mm³. 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.

6.2 Clasificación

Las neoplasias mieloide/linfoide con eosinofilia (NM/L-eo) y fusiones de genes de receptores tirosina-quinasa (TK) se clasifica de acuerdo a los cambios genéticos moleculares que subyacen a estas neoplasias hematopoyéticas.

Tabla 21. Clasificación de las NM/L-eo y fusiones de genes de receptores TK. OMS: revisión 2022

Gen TK	Fusión más común	Genes o variantes asociados	Manifestaciones clínicas y de MO típicas	Terapia dirigida
PDGFRA	Deleción críptica 4q12/ *FIP1L1::PDGFRA*	*CDK5RAP2; STRN; KIF5B; TNKS2; ETV6; BCR*	LEC-símil. MO con frecuente compromiso extramedular. Otros: LLA-B, LMA o proliferación de mastocitos	Excelente respuesta con TKI
PDGFRB	t(5;12)(q32;p13.2)/ *ETV6::PDGFRB*	>30 asociados, crípticos	LEC-símil o monocitosis con eosinofilia. Otros: LLA, LMA o proliferación de mastocitos	Excelente respuesta con TKI
FGFR1	t(8;13)(p11.2;q12.1)/ *ZMYM2::FGFR1*	15 asociados incluyendo *BCR*	LLA-T extramedular con MO NMP-símil o fase blástica de NMP. Otros: LLA-B, sarcoma mieloide, LMA y LAFM.	Respuesta alta al inhibidor FGFR como Pemigatinib especialmente en fase crónica
JAK2	t(8:9)(p22;p24.1)/ *PCM1::JAK2*	*ETV6* y *BCR*	NMP o SMD/NMP-símil. MO con eosinofilia Otros: LLA-T y B con MO NMP.	Respuesta limitada a Ruxolitinib
FLT3	t(12;13) (p13.2;q12.2)/ *ETV6::FLT3*	*ZMYM2; TRIP11; SPTBN1; GOLGB1; CCDC88C; MYO18A; BCR*	LLA-T o sarcoma mieloide con LEC-símil o MO con características SMD/ NMP.	Respuesta a inhibidores de *FLT3*.
ETV6::ABL1	t(9;12)(q34.1;p13.2)/ *ETV6::ABL1*	Desconocido	Similar a LMC con frecuente eosinofilia en fase crónica o blástica.	Respuesta a TKI de segunda generación

LEC: leucemia eosinofílica crónica; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; NMP: neoplasias mieloproliferativas; LAFM: leucemia aguda de fenotipo mixto; SMD: neoplasias mielodisplásicas; TKI: inhibidor tirosina-quinasa

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.

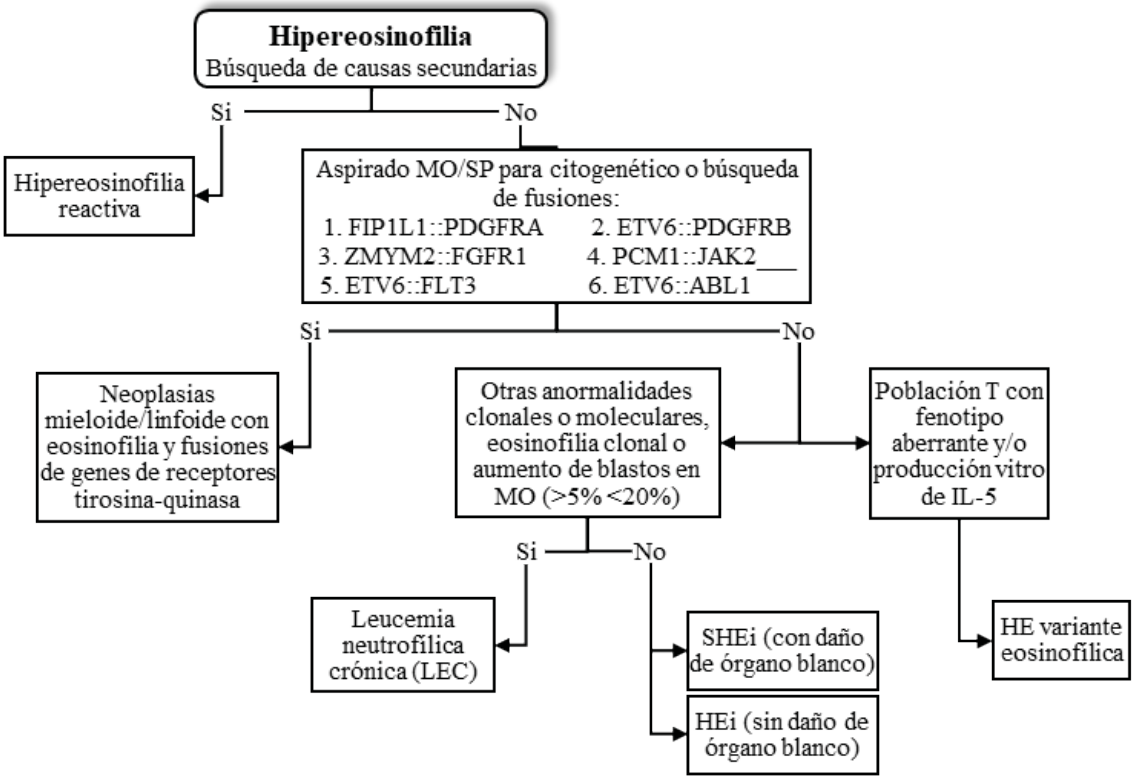
• Linfomas T, incluyendo micosis fungoide y síndrome de Sézary

• Linfoma Hodgkin

• Linfoma/leucemia linfoblástica aguda o LMA (inv(16), t(16;16)).

• SMD
• LMMC

6.3 Algoritmo diagnóstico



6.4 Tratamiento

- 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 1 mg/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.

6.4.1 Rearreglo FIP1L1::PDGFRA

- 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 podría ser efectivo con nilotinib /ponatinib (C3).

- En pacientes que presentan sarcoma o enfermedad en fase blástica, la monoterapia produce remisiones completas y hematológicas duraderas mientras que la experiencia con quimioterapia intensiva y/o TALO es muy limitada.

6.4.2 Rearreglo ETV6::PDGFRB

- La dosis recomendada de imatinib es de 400 mg diarios, reduciendo a 100 mg durante el mantenimiento.

6.4.3 Rearreglo ZMYM2::FGFR1

- No presentan respuesta a imatinib y respuesta parcial a INFα, 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.
- La inhibición de FGFR1 (pemigatinib) se está evaluando actualmente en el marco de un ensayo clínico con respuestas alentadoras.

6.4.4 Rearreglo PCM1::JAK2

- Mal pronóstico. Ruxolitinib 25-10 mg/día. TALO.

6.4.5 Rearreglo ETV6::FLT3

- Respuestas hematológicas y citogenéticas se han observado con sorafenib o sunitinib, pero de corta duración, por lo que es necesario considerar TALO. (C3)

6.4.6 Rearreglo ETV6::ABL1

- Mal pronostico. Poca evidencia, ITK (nilotinib, dasatinib) seguido de TALO. (C3)

6.4.7 Hipereosinofilia 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).

Bibliografia

- Ackerman SJ. Eosinophilia, eosinophil-associated diseases, chronic eosinophilic leukemia, and the hypereosinophilic syndromes. Hematology, 4th Ed. Hoffman R. Philadelphia, 2005.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022 Sep 15;140(11):1200-1228.
- 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
- Klion AD. Eosinophilia: a pragmatic approach to diagnosis and treatment. Hematology Am Soc HematolEduc Program. 2015; 2015:92-7.
- Khodadoust MS. Clinical activity of ponatinib in a patient with FGFR1-rearranged mixed-phenotype acute leukemia. Leukemia. 2016 Apr; 30 (4):947-50.
- 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.
- 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.
- Schwaab, J. Limited duration of complete remission on ruxolitinib in myeloid neoplasms with PCM1-JAK2 and BCR-JAK2 fusion genes. Ann Hematol (2015) 94: 233-238.
- Schwaab J, Naumann N, et al. Response to tyrosine kinase inhibitors in myeloid neoplasms associated with PCM1-JAK2, BCR-JAK2 and ETV6-ABL1 fusion genes . Am J Hematol. 2020;95:824–833
- Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management . Am J Hematol. 2019;94:1149–1166

7. Mastocitosis

7.1 Definición

- Comprende un conjunto de desórdenes caracterizados por la expansión 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 lo cual promueve la proliferación de mastocitos. Dicha mutación es resistente al imatinib. Existen otras mutaciones somáticas del gen KIT de muy baja frecuencia diferentes de D816V que son sensibles a imatinib.

Tabla 22. Clasificación OMS 2022

Mastocitosis cutánea a) Maculo-papular (urticaria pigmentosa) b) Difusa c) Mastocitoma cutáneo **Mastocitosis sistémica** a) Mastocitosis en médula ósea (sin compromiso cutáneo, sin hallazgos B/C) b) Mastocitosis sistémica indolente (MSI) (hallazgos B: ≤1, sin hallazgos C) c) Mastocitosis sistémica *"smoldering"* (MSS) (hallazgos B: ≥2, sin hallazgos C) d) Mastocitosis sistémica con una neoplasia hematológica asociada (MS-NHA) e) Mastocitosis sistémica agresiva (MSA) (≥1 hallazgo C) f) Leucemia de mastocitos (LCM) (≥20% mastocitos en el aspirado de médula ósea o ≥10% en sangre periférica) **Sarcoma de mastocitos**
La mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada, mastocitosis agresiva y leucemia de mastocitos son llamadas "formas avanzadas" de la enfermedad

7.2 Criterios diagnósticos

Tabla 23. Criterios diagnósticos de mastocitos sistémica.

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 o cualquier otra mutación en KIT en MO, SP u otro órgano extracutáneo • Expresión CD2 y/o CD25 y/o CD30 en mastocitos en MO, SP u otro órgano extracutáneo • Triptasa sérica >20 ng/ml (no es criterio válido para MS-ANH)
Para realizar diagnóstico se requieren: **- 1 criterio mayor + 1 menor o** **- 3 criterios menores**

7.3 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: Sin alteraciones específicas. Puede mostrar alteraciones en la MS-NHA
- Mutación KIT D816V: MO, SP o lesión extracutánea (muestra para PCR en EDTA)
- FIP1L1::PDGFRA (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 endoscopía alta y baja en caso de síntomas gastrointestinales.
- Estudio de imágenes (tomografía de tórax, abdomen y pelvis): para evaluar presencia de adenomegalias y hepatoesplenomegalia.

7.4 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 atipía citológica.

7.5 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 24. 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. 4. Frecuencia alélica variable (VAF) de KITD816V > 10%
Hallazgos C
1. Disfunción de MO con ≥1 citopenia (neutrófilos <1000/mm³, Hb <10 g/dl, plaquetas <100.000/mm3) 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

7.6 Tratamiento de mastocitosis sistémica

7.6.1 Educación al paciente: 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.

7.6.2 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).

7.6.3 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	2da línea	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	* ceftirizina, 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

7.6.4 Tratamiento citorreductor:

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.

a) 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.
- **Avapritinib:** inhibidor de la mutación KITD816V yPDGFR alfa. Efectivo para formas avanzadas de la enfermedad con daño de órgano, con respuesta global de 72%. Se observa respuesta en pacientes previamente tratados con midostaurina. No aprobado aún por ANMAT.

b) 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 prednisona puede mejorar su eficacia y tolerabilidad, 20 a 60 mg/día con descenso lento. Existen series retrospectivas de casos con uso de PEG-IFN.

c) 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.

7.6.5 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.

7.7 Preparación para cirugía

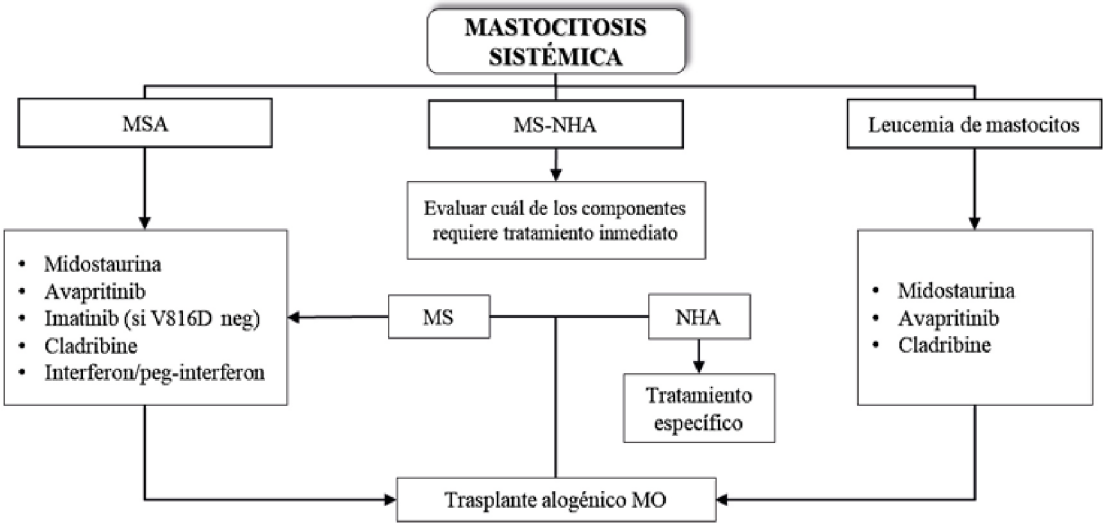
Evitar disparadores:

- 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)

7.8 Algoritmo de tratamiento de mastocitosis sistémica



Adaptado de *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018 (1): 127-136.

Bibliografía

- Akin C. How to evaluate the patient with a suspected mast cell disorder and how/when to manage symptoms. Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2022) 2022 (1): 55–63.
- 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.
- Gotlib J. Available and emerging therapies for bona fie advanced systemic mastocytosis and primary eosinophilic neoplasms. Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2022) 2022 (1): 34–46.
- Gotlib J, Reiter A, Radia DH, Deininger MW, George TI, Panse J, Vannucchi AM, Platzbecker U, Alvarez-Twose I, Mital A, Hermine O, Dybedal I, Hexner EO, Hicks LK, Span L, Mesa R, Bose P, Pettit KM, Heaney ML, Oh ST, Sen J, Lin HM, Mar BG, DeAngelo DJ. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. Nat Med. 2021 Dec;27(12):2192-2199.
- Gotlib J. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. NEJM. 2016; 374 (26):2530-2541.
- Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 Update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2021 Apr 1;96(4):508-525. doi: 10.1002/ajh.26118. Epub 2021 Feb 21. PMID: 33524167.
- Pardanani A. Next-generation sequencing in systemic mastocytosis: Derivation of a mutation-augmented clinical prognostic model for survival. Am . Hematol. 2016; 00:1-6.
- Pardanani A. How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). Blood. 2013; 121(16):3085-94.
- Scherber RM, Borate U. How we diagnose and treat systemic mastocytosis in adults. Br J Haematol. 2018 Jan;180(1):11-23. doi: 10.1111/bjh.14967. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29048112.
- Shomali W, Gotlib J. The new tool "KIT" in advanced systemic mastocytosis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018;(1):127–136.
- Verstovsek S. Advanced systemic mastocytosis: the impact of KIT mutations in diagnosis, treatment, and progression. Eur J Haematol. 2013; 90(2):89-98.

Síndromes de fallo medular

Coordinador:
Brodsky, Andrés L
albrodsky01@yahoo.com.ar

Autores:
Carnelutto, Natalia
Casiraghi, Gabriel
Cuello, Fernanda
Elena, Graciela
Martínez, Gabriela
Milovic, Vera
Ramos, Anahí
Rossi, Blanca de los Milagros
Wannesson Bruno
Watman, Nora
Wilberger, Silvina

Declaración de conflictos de interés:
Andrés Brodsky declara haber recibido honorarios por parte de Alexion, Raffo y Pint Pharma por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías en las que ha participado. Natalia Carnelutto declara haber recibido honorarios por parte de Raffo por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Gabriel Casiraghi declara haber recibido honorarios por parte de Raffo por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Graciela Elena declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Vera Milovic declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Raffo por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Blanca Rossi declara haber recibido honorarios por parte de Alexion y Pint Pharma por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Bruno Wannesson declara haber recibido honorarios por parte de Raffo, Pint Pharma, Terumo y Therakos por concepto de conferencias, actividades educativas y consultorías en las que ha participado. Nora Watman declara haber recibido honorarios por parte de 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 727
Aplasia medular adquirida 727
Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) 734
Leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG) 741
Síndrome de fallo medular hereditario 747
Anemia de Blackfan-Diamond 748
Anemia de Fanconi 753
Monitoreo y tratamiento de la sobrecarga de hierro transfusional en los fallos medulares 761

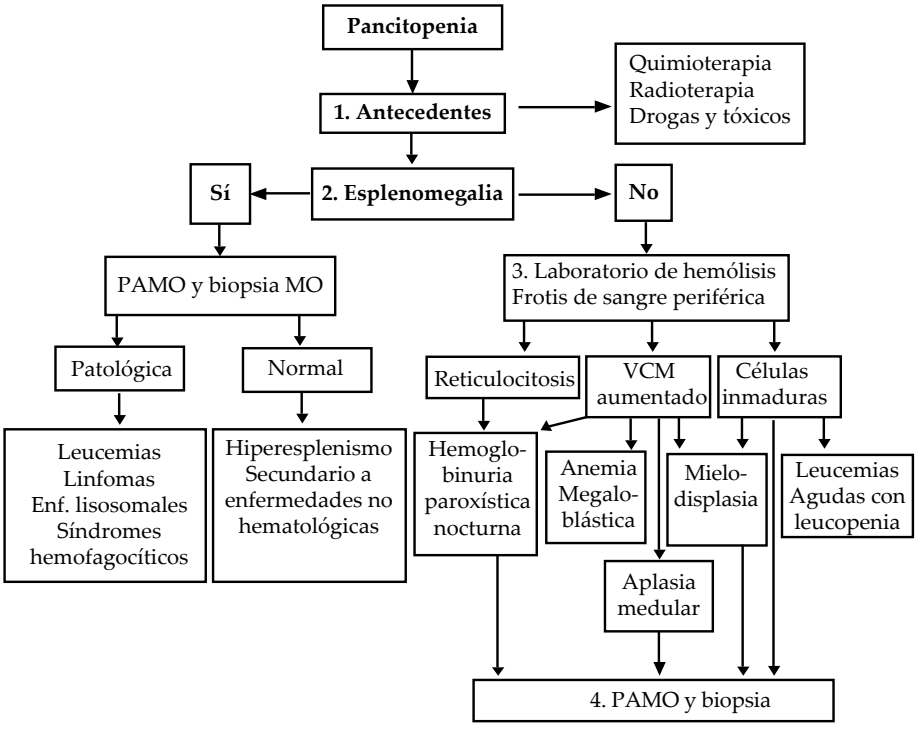
Fallo medular

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 trata de un diagnóstico de exclusión, descartando causas hereditarias o secundarias. 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 x 10^9/L	reticulocitos < 60 x 10^9/L
Serie neutrófila	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%

La aplasia medular es severa cuando presenta una médula hipocelular (< 25%) y al menos 2 de 3 citopenias de grado severo y muy severa cuando a otra(s) citopenia(s) severa(s) se asocia una neutropenia < 200/mm³.

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. Se han detectado mutaciones somáticas cuyo valor pronóstico está en estudio.

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 aplasia medular:

Grupos de drogas	Drogas
Antibióticos	Cloranfenicol, sulfonamidas, cotrimoxazol, linezolid
Antinflamatorios	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.

Examen físico: la presencia de organomegalias (esplenomegalia, adenomegalias, etc.) hace improbable el diagnóstico de aplasia medular.

4. Estudios en el paciente con pancitopenia

1. Hemograma con reticulocitos.
2. Bioquímica de la sangre: estudios de función renal, lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina total y directa, haptoglobina, función tiroidea, hepatograma.
3. Frotis de sangre periférica.

4. 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 de longitud.
5. Citometría de flujo de médula ósea/sangre periférica: para descartar la presencia de blastos y detectar pequeños clones HPN. La detección de un clon HPN aleja la posibilidad de que se trate de un fallo medular hereditario.
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. Debe realizarse en pacientes pediátricos y adultos.
10. Estudio de HLA en búsqueda de donantes potenciales ante la indicación de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).
11. Medición de longitud telomérica: estudio con alta especificidad para identificar casos de fallo medular hereditario.
12. Estudios genéticos: de gran utilidad en los casos de menores de 18 años con antecedentes familiares, fenotipo sugestivo o consanguinidad para detección de fallos medulares hereditarios.

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

En el caso de las aplasias no severas las citopenias pueden permanecer estables o incluso mejorar a lo largo del tiempo, un período de observación con soporte transfusional es una opción, antes de iniciar tratamiento específico.

6.1. Trasplante de células progenitoras hemopoyéticas (TCPH)

El trasplante de donante relacionado histoidéntico constituye el tratamiento de primera línea en pacientes pediátricos o adultos de hasta 40 años en aplasias severas y muy severas.

Trasplante de CPH de donante histoidéntico 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 histoidéntico y no postergar el trasplante, dado que este procedimiento se asocia a una recuperación más rápida de la hematopoyesis.

El trasplante de donante relacionado haploidéntico es indicado solamente ante falta de respuesta a tratamiento IS y ausencia 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 histoidéntico 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 premedicación (difenhidramina, antitérmicos, hidrocortisona) intensa 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.

La presencia de una clínica franca de hemólisis o trombosis puede justificar el uso de inhibidores de complemento en conjunto con la terapia estándar, en los casos de positividad del clon HPN.

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 10^9/L
- neutrófilos > 1,5 x 10^9/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.

6. 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, en pacientes adultos que presentan contraindicaciones a un segundo ciclo de GAT.

7. 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%.

8. 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/mm^3. 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/mm3 o < 20.000 plaquetas/ mm3 en caso de fiebre.
2. Durante la administración de ATG mantener un nivel de plaquetas > 30.000/ mm3. 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 glóbulos rojos y plaquetas leucodepletados, para evitar el desarrollo de anticuerpos antiHLA.
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

La progresión clonal (PC), definida como adquisición de una nueva alteración citogenética o el desarrollo de neoplasia mieloide, es una complicación conocida del tratamiento inmunosupresor. El 10% a 15% de los pacientes puede 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.
1- PC de alto riesgo: -1. alteración aislada del cromosoma 7 (monosomía, deleción o inversión) o cariotipo complejo sin evidencia de displasia o neoplasia mieloide. -2. neoplasia mieloide clínicamente evidente.
Sobrevida global (SG): 37% a 5 años. El trasplante de CPH mejora la SG (58%) según datos de la literatura.
2- PC de bajo riesgo: las alteraciones citogenéticas más frecuentes son: deleción del Cr 13, trisomía del Cr 8 y deleción del Cr 5, sin evidencia de displasia, siendo más frecuentes a dos años del tratamiento inmunosupresor. De presentarse, requiere monitoreo anual. La PC de bajo riesgo puede evolucionar a alto riesgo, pero no se asocia a aumento a recaída de la enfermedad. SG reportada: 94% a 5 años.
Los pacientes que no logran la RC o que son refractarios al tratamiento IS, así como los mayores de 48 años son los más expuestos a presentar progresión clonal, con tasas reportadas de hasta 17%.
El uso de eltrombopag no aumentó la frecuencia de PC de alto riesgo, pero sí las de bajo riesgo, y éstas aparecen más tempranamente (mediana de 370 días).

Mutaciones somáticas

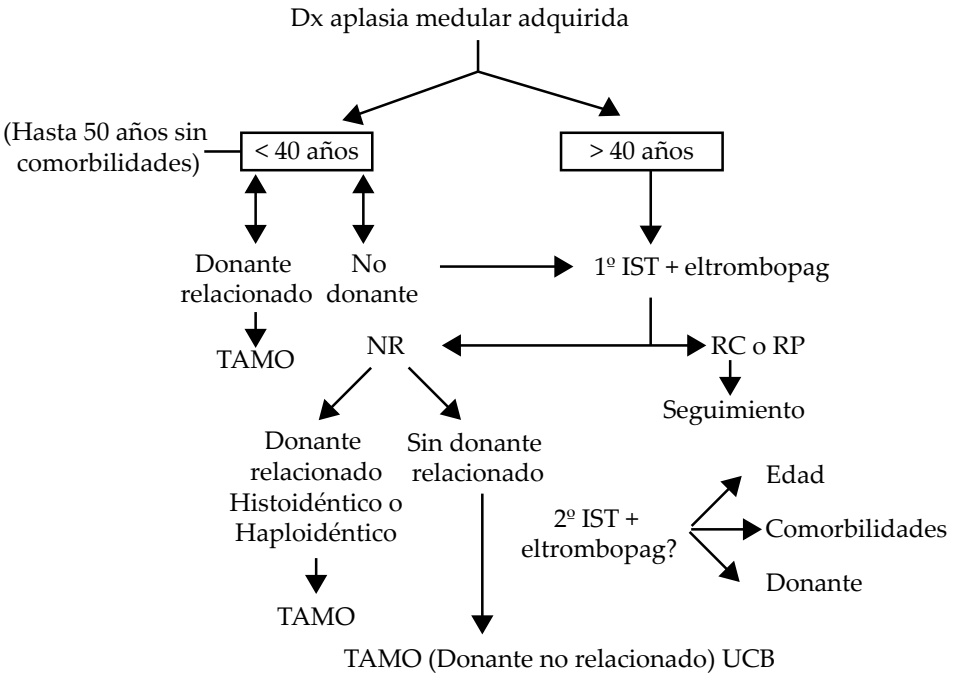
Mutaciones del RunX1 y *splicing factor* predicen desarrollo de PC de alto riesgo (17% a 5 años). Clones pequeños pueden presentarse hasta 3 años antes de la progresión clonal.

14. Sobrecarga de hierro

Deben monitorearse los depósitos de hierro con la determinación de ferritina sérica periódica y, en lo posible, con resonancia magnética nuclear T2*. Si bien no se han establecido indicaciones universales para la utilización de quelantes de hierro específicas para los pacientes con aplasia medular adquirida, la sobrecarga de hierro genera disfunción orgánica, disminuye la sobrevida global y empeora los resultados del trasplante de médula ósea. En orden de mejorar los resultados, se recomienda la decisión individualizada para el uso de quelantes. Puede ser una indicación en los pacientes candidatos a trasplante o con una expectativa de vida mayor a un año, que se encuentren dependientes de transfusiones, con valores de ferritina mayores

a 1000 ng/ml en dos pruebas consecutivas o con daño orgánico.

15. Algoritmo de tratamiento de la AMS



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.
- Gutierrez-Rodrigues F et al. Differential diagnosis of bone marrow failure syndromes guided by machine learning. Blood. 2023;141 (17):2100-2113.
- Tianzhong P et al. Impact of iron overload and iron chelation with deferasirox on outcomes of patients with severe aplastic anemia after allogenic hematopoietic stem cell transplantation. Transplantation and Cellular Therapy. 2023. Apr 27;S2666-6367(23)01254-X
- Bird R J et al. When should iron chelation therapy be considered in patients with myelodysplasia and other bone marrow failure syndromes with iron overload? Intern Med J. 2012. apr;42(4):450-5.

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 hemo globinuria, 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 pro nóstico, 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 (CFM).

Indicaciones de búsqueda de clon(es) HPN por CFM

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 anormalidades 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 (CFM de alta sensibilidad para detectar 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).

Tabla1. 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 Aeromona hydrofila, 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 inhibidores del complemento.
- 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 hemolítica).
- 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.

5. Criterios de severidad de la HPN hemolítica

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 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.

6. Situaciones de riesgo en HPN hemolítica

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).

7. Tratamiento: modalidades terapéuticas

1. soporte.
2. esteroides.
3. bloqueantes del complemento.
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/μL- y la **eritropoyetina endógena sea < 200 mU/mL.**

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 Neisseria, por lo que **se requiere vacunar a los pacientes contra el meningococo** al menos 2 semanas previas al inicio del tratamiento con eculizumab. Fue aprobado 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 y fue presentado a la ANMAT para su aprobación.

Para los pacientes que persisten con anemia sintomática debida a hemólisis extravascular tras la inhibición del complemento terminal, se están estudiando varios inhibidores del complemento proximal y uno de ellos ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de estos pacientes

El pegcetacoplán es un péptido cíclico pegilado, inhibidor de C3. Fue aprobado por la FDA para tratamiento de la HPN hemolítica y por la EMA para la HPN hemolítica con anemia persistente por hemólisis extravascular tras el bloqueo de C5. No aprobado aún por ANMAT. Un estudio de fase III mostró un aumento de 3,84 g/dL de la hemoglobina en comparación con eculizumab y disminución de las transfusiones en el 85% de los pacientes que las requerían pese a la inhibición de C5.

Indicaciones

1. Tratamiento de soporte

Indicado 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/μL).

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 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 bloqueo del complemento (con eculizumab u otro fármaco) 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-.**

Dosificación del eculizumab: se administra por vía intravenosa a una dosis de 600 mg por semana por 4 semanas y de 900 mg la 5ª semana y luego se continúa con 900 mg cada 14 días.

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 fármaco 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 morbimortalidad.

Sus indicaciones son:

a) evolución a aplasia severa o a otra mielopatía clonal.

b) 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 de bloqueo del complemento 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 reser va 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/µL 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 prematurez, 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.

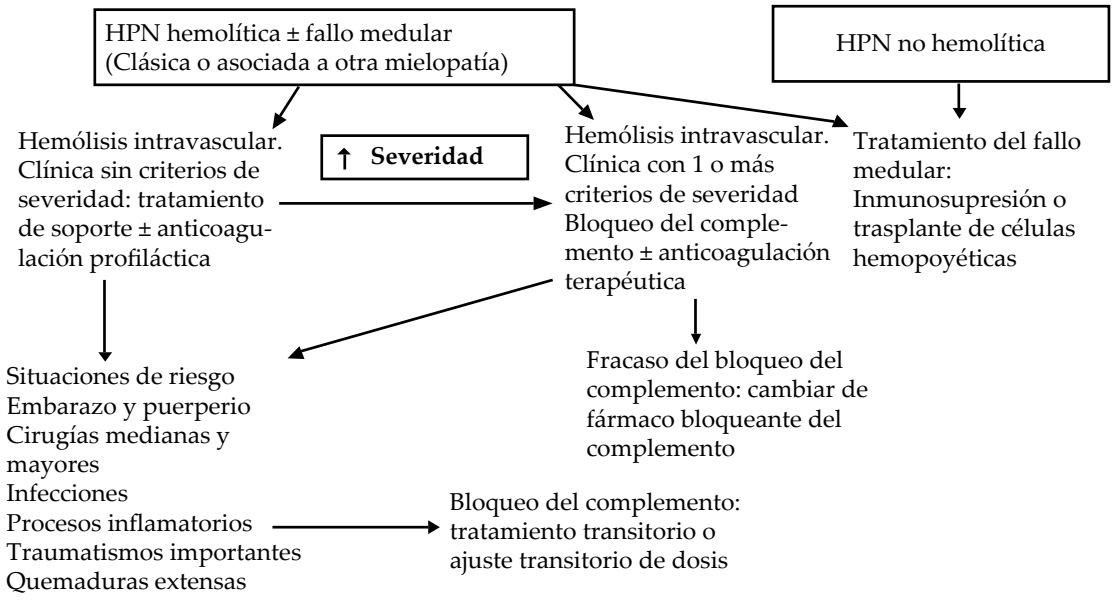
Aún no se conoce completamente la seguridad del eculizumab en la gesta y el puerperio. En la experiencia disponible, se reportó una tasa de prematurez de 29%, debido a preeclampsia, y retardo del crecimiento intrauterino o trombocitopenia progresiva. Estas cifras son menores a las observadas en embarazadas 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 monitoreo cuidadoso del bloqueo de la hemólisis para ajustar la dosis y prevenir escapes hemolíticos.
Pese a la aparición de nuevos inhibidores del complemento, el único aprobado en el embarazo sigue siendo el eculizumab.

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 bloqueante 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, Duhrsen 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. Allo-

geneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica. 2012;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.
- Kurita N, Obara N, Fukuda K, Nishikii H, Sato S, Inagawa S, Kurokawa T, Owada Y, Ninomiya H, Chiba S. 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 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.
- Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, Usuki K, Griffin M, Kiladjian JJ, de Castro C, Nishimori H, Tan L, Hamdani M, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Ajayi T, Risitano A, Peffault de la Tour R. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med. 2021;384:1028-37.

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 microbiano a lo largo de toda su vida. Las manifestaciones clínicas incluyen neutropenia, anemia, linfocitosis, plaquetopenia y esplenomegalia.

Es importante diferenciar esta patología de la proliferación de linfocitos grandes granulares (LGG) policlonales, de aparentes características benignas que se encuentran asociados a múltiples trastornos autoinmunes,. Además se ha demostrado su presencia en otros síndromes de Fallo medular (AA-HPN-SMD-APGR-ALPS), pero aún no está claro si tienen algún papel en el desarrollo de estas patologías o sólo son acompañantes (Tabla 1). Se encuentran presentes hasta en un 10% de los linfocitos normales en SP y son de características NK.

TABLA 1. Principales patologias asociadas a LGG (mono o policlonales)

Sind. fallo medular (10%)	Linfoproliferat. B (5%)	Citopenias autoinmnes (5%)	Enf. tej. conectivo (20%)	Otras (10%)
Hemoglobinuria paroxística nocturna Síndromes mielodisplásicos Aplasia medular Síndrome Linfoproliferativo Autoinmune (ALPS)	Lnh. bajo grado Linfoma difuso B Linfoma del manto Mieloma múltiple Leucemia linfática crónica Leucemia de células vellosas Macroglobulinemia de Waldenström Linfoma de Hodgkin Linfadenopatía angioinmunoblástica Enf, cadenas pesadas	Aplasia pura de glóbulos rojos Anemia hemolítica autoinmune Purpura trombocitopénica inmune	Artritis reumatoidea Lupus eritematoso sistémico Vasculitis Endocrinopatías Enfermedad celíaca Síndrome de Sjögren Polimiositis Enfermedad de Behcet Miastenia gravis Inhibidor adq. F VIII Glomerulonefritis	Tumores sólidos Leucemia mieloide aguda Síndrome hemofagocítico Hipertensión pulmonar Post trasplante de células madre hematopoyéticas Post infección viral

Patogenesis de la expansión leucémica

Ocurre una expansión clonal 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 sobrevida. Se ha comprobado la activación constitutiva de las vías de señalización: STAT3-STAT5B-JAK2-Mcl-1, RAS-MAPK y SFK-PI3K-AKT, esfingolípido en los LGG leucémicos y IL6-IL15-NFkB (Las tres primeras fueron las más estudiadas y son las más involucradas en la patogénesis, sobre todo las vías STAT3 y 5B).

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).

El o los péptidos involucrados en la expansión inicial sugieren que la activación crónica por un virus de estructura similar los de la familia retroviral de la leucemia T humana puede contribuir a este proceso.

Clasificación

Se han descripto 3 entidades en base al linaje celular, comportamiento clínico y respuesta al tratamiento:

1- leucemia T de linfocitos grandes granulares (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 (>400/µL),
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/µL.
2. *Inmunofenotipo de los LGG-T leucémicos:* CD3(+), receptor de células T (RCT) αβ(+), CD4(-), CD5(+) d, CD8(+), CD27(-), CD28(-), CD45RO(-), CD57(+). Algunos casos pueden ser CD4 (+) con CD8 (+) o (-) y algunos otros (<10%) son RCT γδ (+) con CD4 (-) y CD8 (-).
3. *clonalidad de la leucemia LGG-T:* la clonalidad se confirma por demostración de la presencia de un re-arreglo clonal de la cadena γ del RCT por PCR.
4. *inmunofenotipo de los LGG-NK:* CD2(+), CD3s(-), RCT-αβ(-), 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 o e)
6. *compromiso de médula ósea:* en pacientes con < 2.000 LGG/µL 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/µL en SP.
     b. anemia.
   - linfocitosis.
   - enfermedades autoinmunes (la más frecuente: artritis reumatoidea).
8. *HTLV1, HTLV2, EBV* y *HLA DR4* ayudan a confirmar el diagnóstico de esta enfermedad.
9. *biopsia:* no es obligatorio el aspirado medular o biopsia ósea para el diagnóstico, si se tiene población en sangre periférica. Ésta puede y debería ser usada en el caso de presentación clínica sugestiva, con subpoblación de células LGG en sangre periférica. Existen técnicas de inmunohistoquímica que marcan:
   TIA 1+ (Antígeno 1 intracelular T); granzima B +; perforina +.
10. *cariotipo:* la mayoría de los pacientes presentan cariotipo normal.
   10% de los pacientes con LLGG T presentan: inv 12p, 14q, del 5q, trisomía 3-8-14.

Diagnóstico diferencial

- **Linfocitosis T policlonales - Linfocitosis NK** (individuos normales- Infecciones virales - Enf. autoinmunes).
- **LGG oligoclonales** (población de pacientes sanos).
- **LGG clonales CD3+** post trasplante.

Presentación clínica

<u>*Leucemia de LGGT:*</u> es una enfermedad indolente considerada crónica. Se presenta en igual proporción en hombres y mujeres. Mediana de edad 60 años (rango: 12-87). Sólo el 25% son menores de 50 años. La mayoría son sintomáticos: neutropenia - anemia - síntomas B - enf. autoinmune (AR más frecuente: 11-36%) - infecciones recurrentes (15-56%) - esplenomegalia (25-50%) - hepatomegalia (raro) - hipertensión arterial pulmonar (muy raro, por daño del endotelio vascular por actividad citotóxica) - linfadenopatías (muy raro). El 35% de los pacientes son dependientes de transfusiones. Existen casos raros de remisión espontánea.
<u>*Leucemia de LGG NK:*</u> es de presentación muy agresiva, con sobrevida global no mayor a 6 meses y generalmente refractaria a los tratamientos. No tiene diferencias respecto al sexo y edad con las otras presentaciones. Los síntomas clínicos son: dolor agudo -síntomas B - linfocitosis. Hepatoesplenomegalia - linfadenopatías -anemia severa - trombocitopenia - síndrome hemofagocítico.
<u>*Linfocitosis de LGG NK:*</u> enfermedad indolente de buen pronóstico, con características clínicas similares a la LGG leucemia, 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: recuento normal en SP: Hb > 12 g/dL, > 150.000 plaq/µL, > 1500 neutrófilos/µL, < 0,4x10⁹/L LGG-LGG circulantes normales.
- Remisión completa molecular: desaparición del clon T por PCR.
- Remisión parcial: > 500 neutrófilos/µL, disminución de los requerimientos tranfusionales.
- Falla al tratamiento: ninguna mejoría al 4º mes de tratamiento.
- Progresión de enfermedad: empeoramiento de los síntomas y 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) EPO: 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 continuar el metotrexato. 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 daño pulmonar por neumonitis, por lo que se recomienda evaluación pulmonar semestral y cuando haya síntomas.

5) Ciclofosfamida (en LLGGT o NK): indicada tanto en 1ª o 2ª línea. Preferencialmente usada en pacientes con anemia y en LLGGT con aplasia pura de glóbulos rojos. Se han observado en algunas series respuesta algo mayor que con metotrexato, con un 66% de respuesta global y con respuesta completa en pacientes con neutropenia refractarios a metotrexato. El tiempo a la respuesta va de 4 a 16 semanas. La dosis indicada es de **50-100 mg/día VO**. Se recomienda no continuar tratamiento por más de 4 meses en pacientes no respondedores. En pacientes respondedores no más de 12 meses de tratamiento, debido a los efectos secundarios de la droga.

6) Ciclosporina: puede ser usada en 1ª o 2ª línea, 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 (se recomienda monitoreo continuo) se recomienda suspender el tratamiento hasta la resolución de dichos efectos. Tener en cuenta: HLA DR4+ (incluye el 34% de ptes. LLGG y el 99% de ptes. con AR) es altamente predictivo de respuesta a ciclosporina. 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 1er. ciclo de tratamiento. **Ventaja**: periodo de tratamiento corto (4 a 6 meses), baja toxicidad, respuesta alta y remisión durable. Se recomienda como tratamiento de 2ª 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 1ª línea (considerar siempre que hay pocos estudios referentes).

8) Alentuzumab: está indicado como tratamiento de segunda línea en recaídos/refractarios, con la varian-

te agresiva, y en pacientes con citopenias sin respuesta a las líneas anteriores. No factible de conseguir en nuestro país actualmente

9) Trasplante de médula ósea. En un estudio se evaluó a pacientes jóvenes con enfermedad agresiva NK que fueron sometidos a TAMO posterior a remisión hematológica al tratamiento (Marchand -Leukemia 2016). Reporte de 15 trasplantes de células madre hemopoyéticas: 5 TAMO (2 permanecen vivos) y 10 T-ALLO (7 permanecen vivos).

10) Esplenectomía: ha sido recomendada para anemia hemolítica o síntomas por esplenomegalia.

11) Nuevas drogas

a. Inhibidores de la via del JAK/STAT: se observan mutaciones activadoras de JAK/STAT3 aproximadamente en el 40 % de las LLGGT. Además, múltiples citoquinas y otros factores dentro del microambiente activan la señalización JAK/STAT, incluidas IL-2, IL-6 e IL-15. En modelos preclínicos, las mutaciones JAK/STAT confieren sensibilidad a la inhibición de JAK. En un ensayo multicéntrico prospectivo fase II, se evaluó la eficacia del tratamiento de inhibición JAK/STAT en linfomas de células T en pacientes previamente tratados. Se incluyeron 5 pacientes con LLGGT, 2 de ellos tenían mutaciones STAT3 (ambos respondieron a ruxolitinib) mientras que un tercer paciente tenía una mutación JAK2 (sin respuesta a ruxolitinib). Los otros 2 pacientes con T-LGG carecían de mutaciones o expresión de proteína STAT3 por inmunohistoquímica y ambos respondieron a ruxolitinib. La tasa de respuesta clínica global (medida como respuesta completa, respuesta parcial y estabilidad clínica por 6 meses) para LLGGT fue del 80%. La sobrevida libre de progresión fue superior a 12 meses para los 4 respondedores. Cabe señalar que dicha droga se encuentra en fase experimental, sin aprobación por agencias reguladoras de medicamentos hasta el momento.

Recomendaciones. Algoritmo

1ª línea de tratamiento

Paciente con neutropenia > 500 neutrófilos

- MTX 10 mg/m² una vez por semana, mientras haya respuesta.

Paciente con neutropenia severa

- MTX 10 mg/m²/semanal dividido en 2 tomas el mismo día.
- Prednisona 1 mg/kg/día v.o., el 1er. mes y disminuir hasta retirar cumplido el 2° mes.

Paciente con anemia

- Ciclofosfamida 100 mg /día VO no más de 12 meses de tratamiento o
- MTX 10 mg/m²/semanal, en forma continua, (asociado a prednisona por 2 meses en caso de AHAI, o aplasia pura de GR).
- Ciclosporina 5-10 mg /kg/día en forma continua y ajustando dosis según ciclosporinemia.

2ª línea (falla a uno de los 3 principales inmunosupresores)

Falla a metotrexato: en neutropenia, evaluar ciclofosfamida + prednisona.

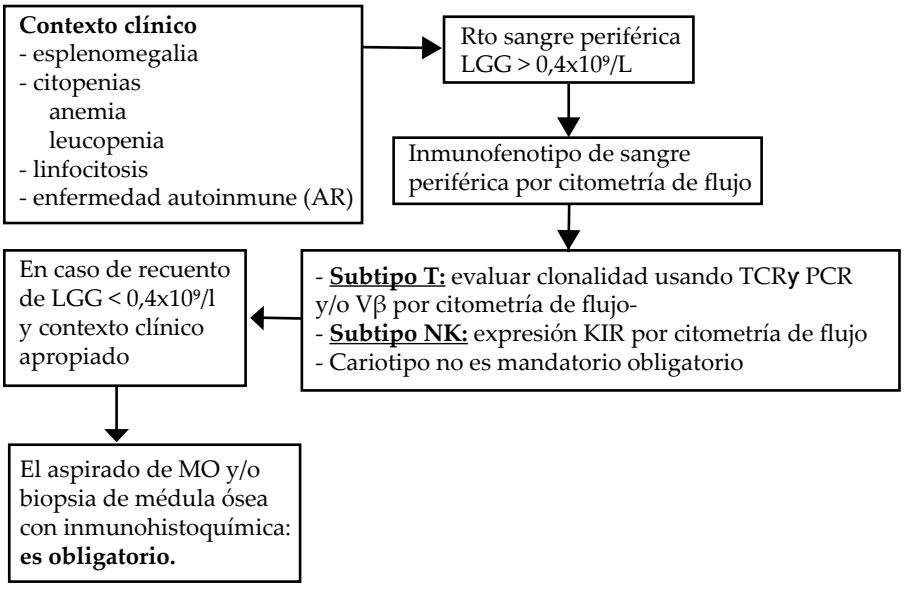
Falla a ciclofosfamida: metotrexato 10 mg/m²/semana o
ciclosporina 5-10 mg/kg/día o
análogos de las purinas o
alentuzumab

3ª linea

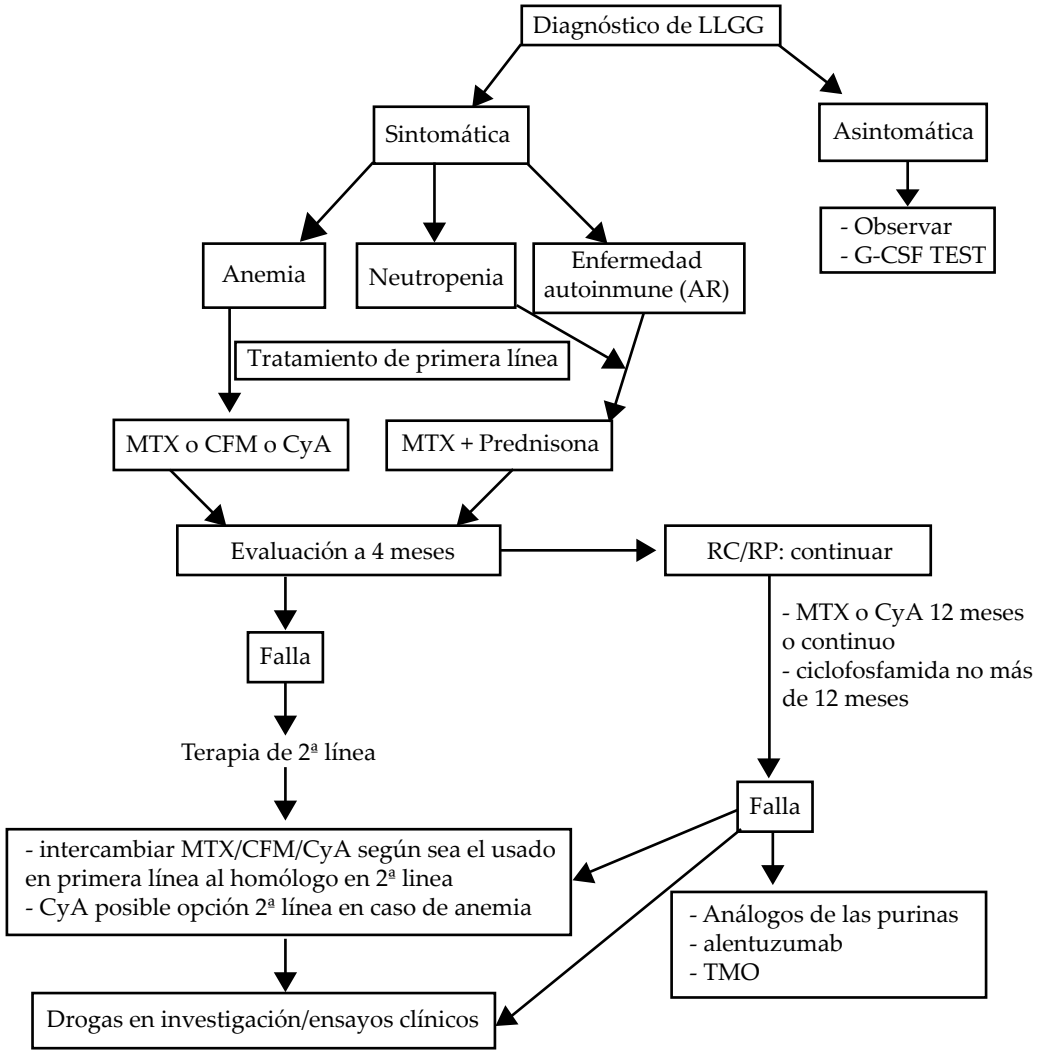
Esplenectomía. TMO. Nuevas drogas/ensayos clínicos

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 leucemia LGG



Algoritmo de tratamiento de LLGG



Bibliografía

- Oshimi K. Clinical Features, Pathogenesis, and Treatment of Large Granular Lymphocytes Leukemias. Intern Med. 2017;56:1759-1769.
- Marchand et al. Hematopoietic Stem Cell Trasplantation for T-cell large granular lymphocytes leukemia: a restrospective study of the EBMT. Leukemia. 2016.e0:1201-1204.
- Lamy T, Moignet A, Loughran Jr TP. LgGL leukemia: from pathogenesis to treatment. Blood. 2017;129(9):1082-1094.
- Sokol L, Loughran Jr TP. Large granular lymphocyte leukemia. Oncologist. 2006;11(3):263-273.
- Bareau 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Montane H, Hourioux 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.
- Moskowitz AJ, Ghione P, Jacobsen E, Ruan J, Schatz JH, Noor S, Myskowski P, Vardhana S, Ganesan N, Hancock H, Davey T, Perez L, Ryu S, Santarosa A, Dowd J, Obadi O, Pomerantz L, Yi N, Sohail S, Galasso N, Neuman R, Liotta B, Blouin W, Baik J, Geyer MB, Noy A, Straus D, Kumar P, Dogan A, Hollmann T, Drill E, Rademaker J, Schoder H, Inghirami G, Weinstock DM, Horwitz SM. A phase 2 biomarker-driven study of ruxolitinib demonstrates effectiveness of JAK/STAT targeting in T-cell lymphomas. Blood. 2021 Dec 30;138(26):2828-2837.
- Jerez A, Clemente MJ, Makishima H et al. STAT3 mutations unify the pathogenesis of chronic lymphoproliferative disorders of NK cells and T-cell large granular lymphocyte leukemia. Blood. 2012;120(15):3048-3057.
- Crescenzo R, Abate F, Lasorsa E et al. European T-Cell Lymphoma Study Group, T-Cell Project: Prospective Collection of Data in Patients with Peripheral T-Cell Lymphoma and the AIRC 5xMille Consortium "Genetics-Driven Targeted Management of Lymphoid Malignancies". Convergent mutations and kinase fusions lead to oncogenic STAT3 activation in anaplastic large cell lymphoma. Cancer Cell. 2015;27(5):744.

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 descripto 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 sobrevida proyectada	23 años	39 años	45 años
Herencia	AR, Lig X, AD	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
Gónadas masculina y femenina	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

La anemia de Blackfan Diamond es un síndrome de insuficiencia medular hereditario, con hipoplasia eritroide por bloqueo de la maduración de las unidades formadoras de colonias, lo que genera anemia hiporregenerativa de magnitud variable. Reconocida como ribosomopatía, se han identificado mutaciones en 20 genes de proteínas ribosómicas (RP). 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 el 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. Múltiples casos familiares y esporádicos se deben a la afectación del gen que codifica la proteína ribosomal *RPS19* (25% de los casos). Actualmente se describen otras 20 mutaciones, las más estudiadas son *RPS24*, localizado en el cromosoma 10q 22.3 2% de los casos), *RPS17* localizado en el cromosoma 15q25, *RPL5* y *RPL11* en el cromosoma 1. En las mutaciones de proteínas ribosomales se encuentra macrocitosis, Hb fetal alta, aumento de eADA, en algunos casos sin anemia, con la misma predisposición a complicaciones tardías: malignidades hematológicas y tumores sólidos. Deben ser identificados para el consejo genético y para la selección de donantes para trasplante. Se considera DBA clásico cuando las mutaciones corresponden a proteínas ribosomales.

Se han identificado genes mutados que no comprometen a proteínas ribosomales, a saber: mutaciones en el gen de la eritropoyetina (EPO), en genes ligados al cromosoma X (*GATA1*), *ADA2* y en el gen *TSR*, identificados con un fenotipo similar a DBA, considerados como síndrome DBA o DBA símil.

3. Fisiopatogenia

Actualmente se interpreta la DBA como defecto en el funcionamiento ribosomal (ribosomopatía). Las proteínas ribosomales están involucradas en la síntesis de proteínas. 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 descripto 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 media 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 y 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 eritrocitaria (eADA) en los hematíes. Hemoglobina Fetal y eritropoyetina elevadas son 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: alrededor de 5% y arresto de maduración, 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 de 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 es 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 desciende la dosis lentamente, hasta donde permita la independencia transfusional.

La dosis de mantenimiento es muy variable de paciente a paciente, debe oscilar entre 0,3 a 0,5 mg/kg/día.

No se deben administrar corticoides en etapas de la vida críticas para 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 eADA.

b- Transfusión de glóbulos rojos:

Los pacientes primaria o secundariamente refractarios a corticoides se manejan con un régimen transfusional que permita un crecimiento y desarrollo aceptables, 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 v.o. en dosis de 20 a 40 mg/kg/d, a partir de los 2 años.
- deferoxamina: se administra por vía subcutánea o endovenosa en dosis de 30 mg/kg/d si la res puesta al deferasirox es inadecuada o en menores de 2 años.
- 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 a edad temprana, promedio a los 5 años.

Resulta exitoso en el 90% de los pacientes de entre 3 y 9 años de edad, y en el 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, o 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 hematíes 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 desfavorable. 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

a. Períodos de rápido crecimiento (menores de un año o pubertad)
b. Resistencia a corticoides
c. Toxicidad por corticoides
d. Embarazo
e. Perioperatorio de cirugías programadas

Recomendaciones

a. Transfundir glóbulos rojos leucodepletados de donantes no emparentados para disminuir la sensibilización a aloantígenos.
b. 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 > 500 a 1.000 ng/mL (excepto en embarazo), En menores de 2 años se inicia quelación con deferoxamina.

Corticoterapia (Categoría 2a)
Indicación
a. Pacientes con respuesta 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
Resistencia a corticoides (con donante histoidéntico relacionado preferentemente, pero puede indicarse con donantes alternativos). Descartar compromiso genético del donante (macrocitosis, ADA elevada, test del defecto genético del paciente).
Evolución a aplasia medular, a mielopatía clonal o mala calidad de vida (con donante histoidéntico, emparentado o no).

Bibliografía

- Bessler M, Mason P. Hematology of infancy and childhood. Nathan and Oski's-7th Edition-. 2009: 351-60.
- Da Costa l, 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.
- .Ball S, Orfali K. Molecular diagnosis of Diamond-Blackfan anemia. Meth Mol Med. 2004;91:19-30.
- Ulirsh et al. The genetic landscape of Diamond Blackfan Anemia. The American Journal of Human Ge netics. 2018;103:1-18.
- Da Costa l 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 syn dromes. 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. Hema tology, ASH Education Program. 2017: 96-101.
- Clinton C, Gazda H T. Diamond Blackfan Anemia. Gene Reviews (Internet), Last revision: march 7, 2019.
- Al-Mulla A, Austin F et al. Utility of whole exome sequencing in the early diagnosis of atypical DBA. J Pediatr Hematol Oncol. 2023 Apr 1;45(3):159-161.
- Hiregange DA, Rivalta A et al. Mutation in RPS19 may affect ribosome function and biogenesis in Diamond Blackfan anemia. FEBS Open Bio. 2022 Jul;12(7):1419-1434.
- Bessler M, Mason P, Nathan and Osky¨s. Hematology of Infancy and Chilhood 2015:274-362.
- 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 genética 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 *RAD51/ FANCR*) o ligada al X (AF relacionada con *FANCB*)
Los genes involucrados son 23, siendo los de herencia autosómica recesiva 21. *FANCA, FANCC, FANCD1/ BRCA2, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG/XRCC9, FANCI/KIAA1794, FANCJ/BRIP 1/BACH, FAN-CL, FANCM, FANCN/PALB2, FANCO/RAD51C, 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 FANCA.

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 congénitas más frecuentes (ver tabla 2).

b. Endocrinopatías asociadas

Están presentes en 81 % de los pacientes -datos del Registro Internacional de Anemia de Fanconi (IFAR)-
Las más frecuentes son:

- diabetes mellitus
- insuficiencia de la hormona de crecimiento
- hipotiroidismo
- hipogonadismo
- osteopenia y osteoporosis en pacientes mayores de 18 años

c. 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 anormalidades hematológicas. Al momento del diagnóstico el 72% de los pacientes tienen citopenia leve o moderada, un 25% citopenia grave y ausente en el 3% restante. La trombocitopenia y macrocitosis (a menudo se observa junto con un aumento de Hb F) suelen preceder a la anemia y neutropenia. Los niveles de eritropoyetina son elevados en los pacientes con anemia.
Algunos pacientes evolucionan a leucemia, síndrome mielodisplásico (SMD) o cáncer, sin citopenias previas.
La médula ósea puede ser hipocelular o normocelular (con mayor frecuencia en pacientes pediátricos), excepto en los casos que evolucionan a SMD y leucemia mieloide aguda (LMA).
El fallo medular se clasifica según su gravedad en:

Tabla 1. Clasificación de fallo medular

	Leve	Moderado	Severo
Neutrófilos/mm³	1.500 a 1.000	1.000 a 500	≤ 500
Plaquetas/mm³	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*

d. 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. La incidencia acumulada de LMA a la edad de 40 años del 15 al 20% y de MDS a la edad de 50 años del 40%. Son frecuentes las fluctuaciones clonales incluyendo la desaparición de clones, la aparición de clones nuevos y la evolución clonal. Los subtipos observados de MDS/AML son RCMD (citopenia refractaria con displasia multilinaje), 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%.

El riesgo de LMA se incrementa luego de los 10 años de edad en los pacientes que no recibieron trasplante. Las leucemias que afectan a estos pacientes son generalmente LMA (de M0 a M7 excepto M3), aunque hay descripciones de LLA y LMMC. Las anomalías cromosómicas frecuentemente halladas son las anomalías cromosómicas complejas, -7 y -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.

e. Predisposición a enfermedad maligna

El riesgo de padecer cáncer en AF es de 600 a 6.000 veces mayor que en la población general, los más comunes son LMA y tumores sólidos que incluyen carcinoma de células escamosas (CCE), carcinomas de esófago, de vulva y de cuello uterino. La mediana de edad de aparición de los CCE es más temprana en AF (33 años vs 60-70 años) y la incidencia acumulada de cánceres ginecológicos y de cabeza y cuello es del 30% a los 40 años. El trasplante, aún más con enfermedad injerto contra huésped (EICH) y la infección por HPV aumentan este riesgo.

Otros cánceres asociados a mutaciones de la vía FA/BRCA incluyen: carcinoma hepatocelular y adenomas hepáticos, tumor de Wilms, neuroblastoma, tumores del SNC y de tejidos blandos.

El gen afectado y el tipo de mutación se correlacionan con la severidad de la enfermedad. Mutaciones bialélicas del gen *BRCA2* se asocian a una incidencia de cáncer extremadamente alta y precoz (incidencia acumulada de tumores sólidos es del 97% a la edad de 7 años, y la de LMA es del 80% a la edad de 10 años). Se han reportado casos de doble malignidad.

Todos los pacientes con AF y cáncer presentan baja tolerancia a los agentes quimioterápicos que dañan el ADN. Por ello los regímenes de quimioterapia (QMT) deben ser modificados, con disminución de sus dosis o reemplazo por otras terapéuticas alternativas (por ejemplo: quirúrgicas).

4. Pruebas diagnósticas

a. Prueba de fragilidad cromosómica en linfocitos de sangre periférica

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 linfoide. Así, una mejoría lenta puede observarse, pero el riesgo de desarrollo de fallo medular y MDS/LMA persiste. El test

de rupturas cromosómicas puede ser difícil de interpretar también en caso de MDS/LMA instalada o quimioterapia reciente. En todos estos casos el test de MMC o DEB del cultivo de fibroblastos de piel será lo apropiado para establecer el diagnóstico.

b. Test genético para mutaciones de genes FANC

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 *RAD51* o de *FANCR*, causantes de las formas autosómicas dominantes 3) La variante hemicigótica causante de AF ligada al X.

El análisis molecular puede ser de un solo gen o bien de un panel genético.

El test genómico incluye secuenciación de exoma completo (SEC). El alto costo de estas pruebas actualmente impide que sea una herramienta de primera línea. Puede justificarse el uso de la SEC en el caso de una persona con diagnóstico de AF con base en una prueba de fragilidad cromosómica positiva, pero sin variantes causales identificadas en una prueba de panel de AF.

c. Indicaciones para realizar pruebas diagnósticas:

- Hermano con AF
- Aplasia medular
- Malformaciones congénitas:
  - una o más anomalías de radio o pulgares.
  - anomalías renales estructurales.
  - microftalmia.
  - microcefalia.
  - manchas café con leche.
  - fístula traqueoesofágica o atresia esofágica.
  - ano imperforado.
  - anomalías vertebrales.
  - defectos cardíacos.
  - 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
- 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, anovulvar en menores de 40 años.
- LMA primaria, especialmente ante la presencia de rupturas de cromátides y alteraciones en 1q, 3q y 7q
- Tumores hepáticos (adenomas o hepatocarcinomas sin antecedentes de alcohol o hepatitis)
- Tumores de sistema nervioso central en menores de 5 años de edad (Ej. meduloblastoma asociado a mutación *PALB2* y *BRCA2*)
- Tumor de Wilms en menores de 4 años (asociado a mutaciones en *PALB2* y *BRCA2*)
- 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
- Aplasia medular adquirida
- SMD de novo
- TAR (trombocitopenia con ausencia de radio)
- Síndrome de Holt Oram

- Síndrome de Baller Gerold
- Síndrome de Rothmund Thomson
- Síndrome de Bloom
- Síndrome de Nijmegen
- Ataxia telangiectasia
- Síndrome de Seckel
- IVIC (oftalmoplejía, alteraciones del radio, sordera y trombocitopenia)

La AF puede superponerse a síndrome VACTERL-H (malformación vertebral, ano imperforado, malformaciones cardíacas, fístula traqueoesofágica, malformaciones renales, malformaciones en extremidades, hidrocefalia). Al menos el 5 a 30% de los pacientes con AF cumplen los criterios VACTERL-H con la presencia de al menos 3 a 8 características. El fenotipo VACTERL-H en AF parece estar asociado con mayor frecuencia a mutaciones BRCA2 y en menos casos a FANCB.

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 Células Progenitoras hematopoyéticas (TCPH). En caso de no poseerlo, se debe iniciar búsqueda de donante no relacionado.

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.

Está indicado ante citopenia severa o progresión de citopenia moderada, alteraciones citogenéticas de mal pronóstico como -7/del(7q), +3q, anormalidades de *RUNX1* y diagnóstico de MDS/AML. Se considera el TCPH con donante relacionado en primer lugar, no relacionado e incluso donante alternativo haploidéntico en caso de no contar con ninguna opción anterior.

El TCPH es una indicación preventiva a la evolución clonal en los pacientes con la alteración genética BRCA2.

Algunos pacientes mantienen durante años una situación de aplasia moderada sin necesidad de tratamiento y otros en muy poco tiempo deben ser sometidos a un régimen transfusional. Las indicaciones para el trasplante deben analizarse cuidadosamente, debido a la elevada mortalidad intrínseca del procedimiento y al riesgo de acelerar la aparición de tumores malignos tardíos. La situación ideal es trasplantar al paciente con hermano totalmente compatible durante la etapa de citopenia moderada (en progresión) previo a la necesidad de transfusiones y aparición de infecciones. Por otro lado, si no cuenta con hermano compatible, el TCPH no relacionado puede ser una opción aceptable ante la aparición de los primeros signos de deterioro de la citopenia moderada.

c. Alternativas terapéuticas: 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 éste 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 por aumento del riesgo de tumores hepáticos asociados a este tratamiento.

- Citoquinas

GCSF: 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 µg/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 ≥ 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 (EICH) transfusional. No existe una cifra indicativa para transfundir plaquetas, ya que muchos pacientes están asintomáticos con trombocitopenias severas.
Se deben evitar transfusiones de familiares directos debido al riesgo de desarrollar aloinmunización que conlleva un aumento de riesgo de rechazo de injerto en caso de un TCPH familiar.
Debe evaluarse la sobrecarga de hierro en los pacientes que requieran soporte transfusional para indicar el tratamiento quelante en forma oportuna.

d. Otras medidas de soporte para 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.

e. 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, generadores de fenómenos de *crosslinking* y radioterapia.

7. Seguimiento

a. Inmediatamente posterior al diagnóstico:

Tabla 2. Recomendaciones de evaluación inmediatamente posterior al diagnóstico.

Evaluación de alteraciones hematológicas
Hemograma completo Punción aspiración de médula ósea (morfología, inmunofenotipificación, citogenético, FISH (+3q, -7) Biopsia de médula ósea (celularidad, morfología, presencia de blastos)
Evaluación de alteraciones no hematológicas
Estado nutricional. Alteraciones de crecimiento, baja talla. Dosaje de inmunoglobulinas y valoración inmunológica. Estado de calendario de vacunación. Endocrinológica completa: tiroides, función hipofisaria, pruebas de tolerancia a glucosa, valoración gonadal en pospúberes. Evaluación oftalmológica y auditiva. Evaluación en busca de afectación de órganos: riñón y tracto urinario, corazón, hígado, genitales, tracto gastrointestinal y óseo. Resonancia magnética nuclear cerebral (RMN) y angioresonancia (malformaciones cerebrales, hipófisis, moya-moya). Valoración de desarrollo cognitivo. Psicológica.
Descartar cánceres típicamente asociados a AF
Cavidad bucal y tracto digestivo. Tracto genital en pospúberes. Lesiones en piel. Aparato urinario. Sistema nervioso central.
Tipificación HLA en paciente, padres y hermanos
Búsqueda de donante no emparentado compatible si no hay hermano compatible disponible.
Prueba de fragilidad cromosómica en hermanos y familiares
Asesoramiento genético al paciente y la familia

b. Exposiciones a evitar en pacientes con Fanconi

- Drogas antiagregantes plaquetarias (aspirina, AINES): por tendencia hemorragípara.
- 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.

c. Anestésicos permitidos: propofol, midazolam (los menos tóxicos).

d. Seguimiento hematológico post diagnóstico y conducta (Figuras 1 y 2)

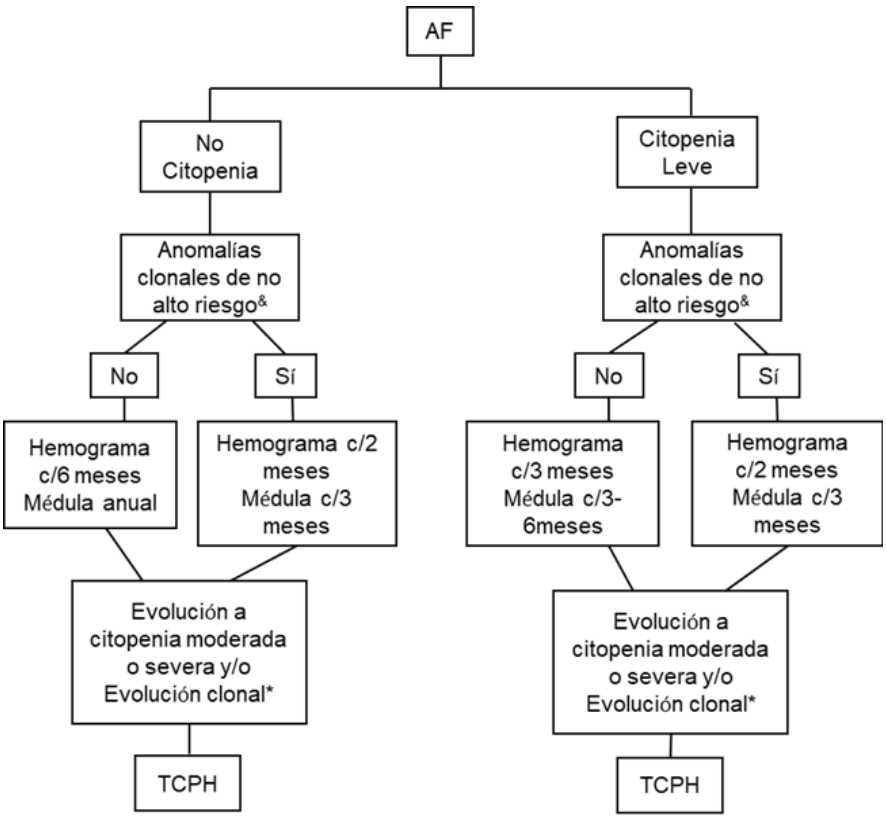


Figura 1
& Aquellas anomalías clonales no asociadas a mal pronóstico de transformación rápida: +1q, -11q, -20q
*Aparición de anomaliás clonales de alto riesgo: -7, +3q, cariotipo complejo, mut RUNX1, SMD sin exceso de blastos. En caso de exceso de blastos o LMA ir a apartado correspondiente.

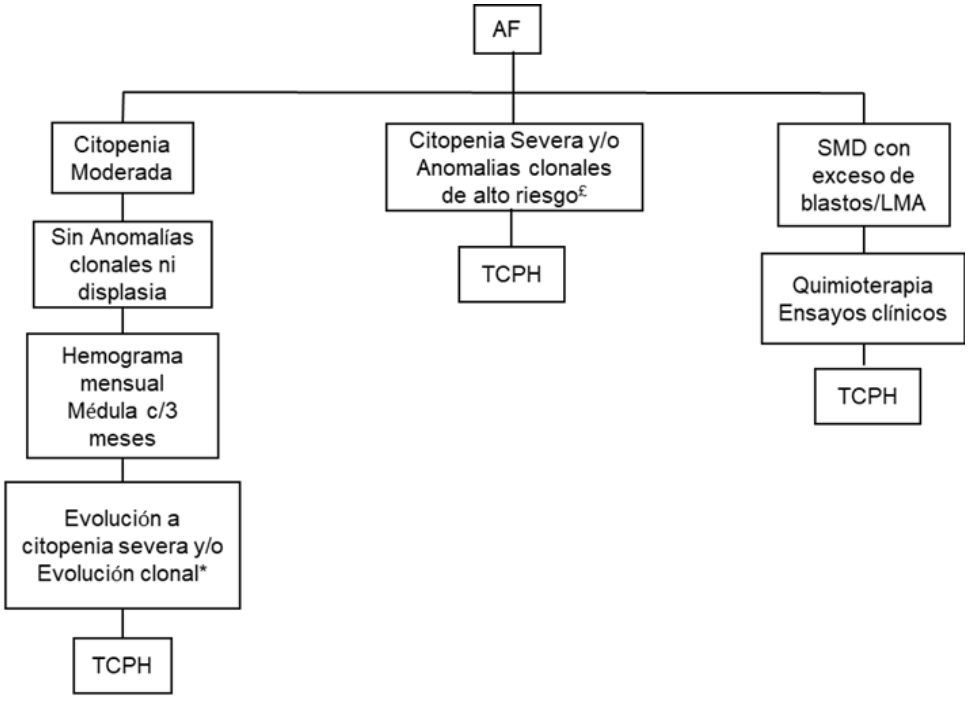


Figura 2
*Aparición de anomaliás clonales de alto riesgo: -7, +3q, cariotipo complejo, mut RUNX1, SMD sin exceso de blastos. En caso de exceso de blastos o LMA ir a apartado correspondiente.
£Anomalias clonales de alto riesgo: -7, +3q, cariotipo complejo, SMD sin exceso de blastos.

e. Seguimiento a largo plazo de complicaciones extrahematológicas

Es fundamental un seguimiento correcto a largo plazo para detectar complicaciones relacionadas a AF en sí y las relacionadas al tratamiento, especialmente el trasplante (Tabla 3). Con el aumento de la sobrevida global (SG), luego del TCPH, se observa un aumento de la frecuencia de cáncer, especialmente de cabeza y cuello, esófago, vulva y ano. Esta incidencia aumenta aún más en los pacientes que presentaron enfermedad injerto contra huésped (EICH). El antecedente de evolución clonal previa al trasplante también es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de neoplasias malignas.

Tabla 3. Recomendaciones de evaluación a largo plazo en pacientes con AF

Afectación	Causa	Evaluación
Cáncer de cabeza y cuello	AF TCPH, EICH	- Examen de cavidad oral cada 6 meses - Otorrinolaringólogo anual
Cáncer de piel	AF TCPH, EICH	- Dermatología cada 6 meses
Cáncer genital y de mama	AF TCPH, EICH	- Ginecología anual - RMN para detección de cáncer de mama a partir de 20 años
Cáncer gastrointestinal, hepático y renal	AF TCPH, EICH	- Ecografía abdominal anual (tumor de Wilms, Neuroblastoma, tumor hepático) - Endoscopia digestiva alta y baja a partir de 20 años
Cáncer de SNC	AF TCPH, EICH	- RMN cerebral anual (especialmente en mutación *FANCD1/BRCA2* por asociación a meduloblastoma)
Crecimiento: baja talla	AF, TCPH	- Mínimamente anual
Endocrinopatías	AF TCPH, EICH	- Evaluación anual, si presenta alguna complicación según necesidad
Sistema inmune	AF, TCPH	- Medir función inmune según necesidad - Inmunoglobulinas según necesidad - Vacunación
Piel: xerosis, engrosamiento, pigmentación	AF, EICH	- Dermatología anual, en caso de lesión por EICH según necesidad
Musculoesquelético: malformaciones, displasia de cadera	AF	Según necesidad
Visión: ojo seco, cataratas, retinitis	TCPH, EICH	- Anual, si conjuntivitis sicca asociado a EICH según necesidad
Nariz, garganta y oídos: boca seca (Sjögren), pérdida de audición, sinusits	AF TCPH, EICH	- Otorrinolaringólogo anual - Boca seca asociada a EICH según necesidad
SNC: malformaciones, moya-moya	AF	- RMN cerebral anual
Corazón: anomalías congénitas, sobrecarga de hierro	AF, Transfusiones	- Según necesidad
Pulmón: complicaciones relacionadas a TCPH	TCPH, EICH	- Según necesidad
Hígado: sobrecarga de hierro, enfermedad hepática crónica	TCPH, EICH, Transfusiones	- Según necesidad
Digestivo: anomalías congénitas, malabsorción	AF, EICH	- Según necesidad
Riñones y vía urinaria: alteración de función renal, malformaciones congénitas	AF, EICH	- Malformaciones anual - Función renal según necesidad

Gónadas: virilización, menopausia precoz, infertilidad	Andrógenos, AF, TCPH	- Anual, excepto virilización por andrógenos según necesidad
Salud Mental: ansiedad, depresión	AF TCPH, EICH	- Según necesidad - Soporte a la familia

Bibliografía

- Fanconi Anemia. Guidelines for Diagnosis and Management. 2020 (5th Edition) Fanconi Anemia Research Fund, Inc.
- Bessler M, Mason PJ, Link DC, Wilson DB. Inherited bone marrow failure syndromes. En: Orkin SH, Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood 8th Edition 2015: 274-362.
- 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): 56-363.
- 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 | ASH Education Program. 79-87.
- Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes: considerations pre- and posttransplant. Hematology. 2017 | ASH Education Program. 88-95.
- Iwafuchi H. The histopathology of bone marrow failure in children. Journal of Clinical and Experimental Hematopathology. 2018;58(2):68-86.
- Bonfin C. Special pre- and posttransplant considerations in inherited bone marrow failure and hematopoietic malignancy predisposition syndromes. Hematology. 2020 | ASH Education Program. 107-114.
- Dufour C, Pierri F. Modern management of Fanconi anemia. Hematology, 2022 | ASH Education Program. 649-657.
- Bhandar J, Thada P, Puckett Y. Fanconi anemia. StatPearls Last Update: August 10, 2022.
- Ebens C, MacMillan M, Wagner J. Hematopoietic cell transplantation in Fanconi anemia: current evidence, challenges and recommendations. Expert Rev Hematol. 2017 Jan;10(1):81-97.

Monitoreo y tratamiento de la sobrecarga de hierro transfusional en los fallos medulares

La sobrecarga de hierro transfusional es una 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 µmoles: 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 Zárate, 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 transfusión history for allogenic 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.

Síndromes linfoproliferativos crónicos

Coordinadores:
Grecco, Horacio
horaciogreccof@hotmail.com

Pose Cabarcos, Julio
juliopose@hotmail.com

Autores:
Bezares, Raimundo
Bistmans, Alicia
Borge, Mercedes
Cabrejo, María del Rosario
Cugliari, Silvana
Custidiano, Rosario
Dupont, Juan
Gamberale, Romina
Giordano, Mirta
Kornblihtt, Laura
Miroli, Augusto
Pavlovsky, Miguel
Riveros, Dardo
Rodríguez, Cecilia
Slavutsky, Irma
Stanganelli, Carmen

Declaración de conflictos de interés:
Julio Pose Cabarcos declara haber recibido honorarios por parte de Raffo, Abbvie, AstraZeneca, Novartis y Sanofi por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Raimundo Bezares declara haber recibido honorarios por parte de Elea por concepto de capacitación a la fuerza de ventas y asesor externo en Microsules. Mercedes Borge declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Silvana Cugliari declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, AstraZeneca, Raffo, Sanofi y Takeda por concepto de conferencias, actividades educativas y consultorías en las que ha participado. Rosario Custidiano declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, Janssen y AstraZeneca por conferencias y asesorías en las que ha participado y por parte de AstraZeneca, Abbvie y MSD por Investigaciones de estudios clínicos. Augusto Miroli declara haber recibido honorarios por parte de 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 Abbvie, Janssen, AstraZeneca, Ascentage Pharma y Merck por concepto de conferencias, actividades educativas 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 765
Leucemia de células vellosas (LCV) 779
Leucemia prolinfocítica B 787

Leucemia linfática crónica

Índice

Introducción. Diagnóstico 767
Linfocitosis monoclonal B. Procedimientos diagnósticos 767
Estudios complementarios. Factores pronósticos 768
Estadificación. Tratamiento. Decisión de tratamiento 769
Elección de tratamiento 770
Tratamiento de primera línea. Tratamiento de segunda línea 770
Trasplante de médula ósea 773
Complicaciones infecciosas. Profilaxis antibiótica/antiviral 774
Profilaxis con gammaglobulina. Vacunaciones. Enfermedades autoinmunes asociadas 774
Transformación maligna. Leucemia prolinfocítica. Síndrome de Richter. 775
Medicina transfusional y hemaféresis. Esplenectomía. Radioterapia. Esquemas terapéuticos .. 775
Bibliografía 776

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 x 10^9 LB clonales/l (5000/µl) 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/µl 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/µl con morfología y fenotipo característicos de LLC, que puede ser detectada en SP de individuos sanos o

asintomáticos 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/µl 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.
En cuanto a su clasificación, la WHO la divide en tres subtipos:
- Bajo recuento o expansión clonal de células B *(Low-count or clonal B-cell expansion)* linfocitosis por debajo de 0,5 x 10^9/L sin otras características de LLC/SLL
- MBL tipo CLL/SLL: recuento de células LLC monoclonales ≥ 0,5 x 10^9/L recuento de células B totales menor de 0,5 x 10^9/L sin otras características de LLC/SLL.
- MBL tipo no-CLL/SLL: Cualquier otra expansión de células B sin síntomas de neoplasia de células B maduras.

En tanto que el Consenso Internacional presenta sólo dos grupos:
- Tipo LLC (recuento bajo y alto)
- MBL tipo no-CLL/SLL

Procedimientos diagnósticos
Recuento >5000/µl 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:
- β2 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:
- FISH *(Fluorescence in situ hybridization)* para rearreglos genómicos de importancia pronóstica.
  - Se recomienda FISH para deleción (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 deleción 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) (≥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.

- Se debe solicitar al bioquímico a cargo del estudio que reporte la presencia o no de receptores estereotipados (40% de los pacientes) y a qué pertenece.
  La presencia del *"subset"* #2 se encuentra asociado a pronóstico adverso y mala respuesta a tratamiento con QIT, y el *"subset"* #8 a evolución a Richter.
- 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 (de utilidad pronóstica en el tratamiento con inmunoquimioterapia)

Variables a considerar		
del 17p13, o mutación TP53		4 puntos
Estado mutacional IGVH **β2 microglobulina**	No mutada > 3.5 mg/dl	2 puntos 2 puntos
Estadio clínico **Edad**	Binet B-C; RAI 3-4 > 65 años	1 punto 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.

Elección del tratamiento

Debe realizarse en base a los siguientes parámetros:

- del17p13, mutación TP53, del11q22.
- Estado mutacional de IGVH.
- Edad y estado funcional del paciente.
- Enfermedades y fármacos concomitantes.
- Objetivo a alcanzar.
- Expectativas del paciente.
- Experiencia del profesional o centro.
- Disponibilidad de drogas según cobertura.

Tratamiento de primera línea

LLC: SIN alteraciones genéticas de ALTO RIESGO *
(ausencia de mutación TP53, del17p13, cariotipo complejo) e IGHV mutado

ibrutinib
venetoclax + obinutuzumab
acalabrutinib
zanubrutinib
venetoclax + ibrutinib

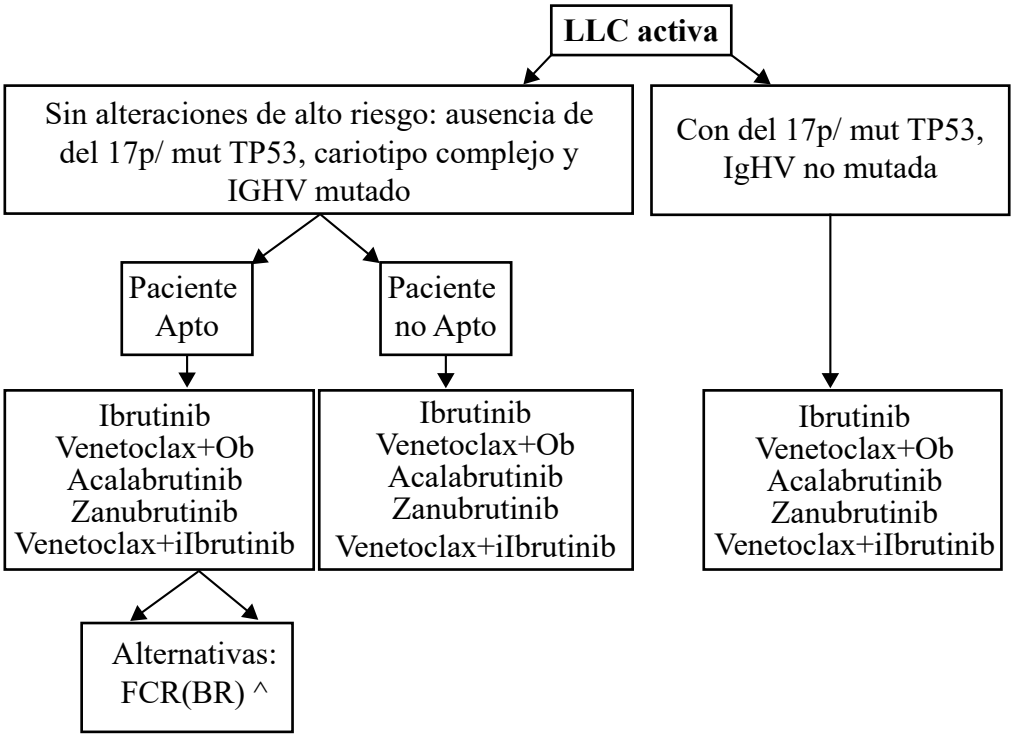
Otras opciones: inmunoquimioterapia ^

En caso de no tener acceso a los tratamientos recomendados (todos disponibles en Argentina), y habiendo estudiado de manera completa al paciente **(del17p, mutación TP53, del 11q siendo todos negativos y estatus mutacional IGHV mutado)** considerar la posibilidad de FCR como otra opción terapéutica en aquéllos menores de 65 años (aptos) con una depuración de creatinina mayor a 70 ml/min y sin comorbilidades significativas (CIRS menor a 6 puntos), hablando con el paciente sobre los riesgos a corto y largo plazo. Todos los estudios con drogas blanco demostraron superioridad sobre este esquema cuando fue utilizado como rama comparadora.

Es importante la adecuada evaluación de la función cardíaca, que debería realizarse antes del inicio de tratamiento con iBTK, debido a la mayor incidencia de eventos adversos cardiológicos reportados, especialmente con el de primera generación. Además, considerar las medicaciones concomitantes y su eventual interacción con esta clase de drogas.

LLC: CON del17p13/ mut TP53, IGHV no mutada, cariotipo complejo

ibrutinib
venetoclax + obinutuzumab
acalabrutinib
zanubrutinib
venetoclax + ibrutinib



Tratamiento de segunda línea para enfermedad sintomática o avanzada

Considerar los siguientes factores:

- Esquema de tratamiento previo.
- Estado mutacional IGHV, 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 inmunoquimioterapia

Ibrutinib
Venetoclax + rituximab

Acalabrutinib
Zanubrutinib

En pacientes progresados a inhibidores del BTK:

Venetoclax + rituximab

En pacientes intolerantes y no refractarios a ibrutinib se puede considerar acalabrutinib o zanubrutinib

En pacientes recaídos a venetoclax:

Ibrutinib Acalabrutinib
Zanubrutinib

En pacientes intolerantes y no refractarios a ibrutinib se puede considerar acalabrutinib o zanubrutinib

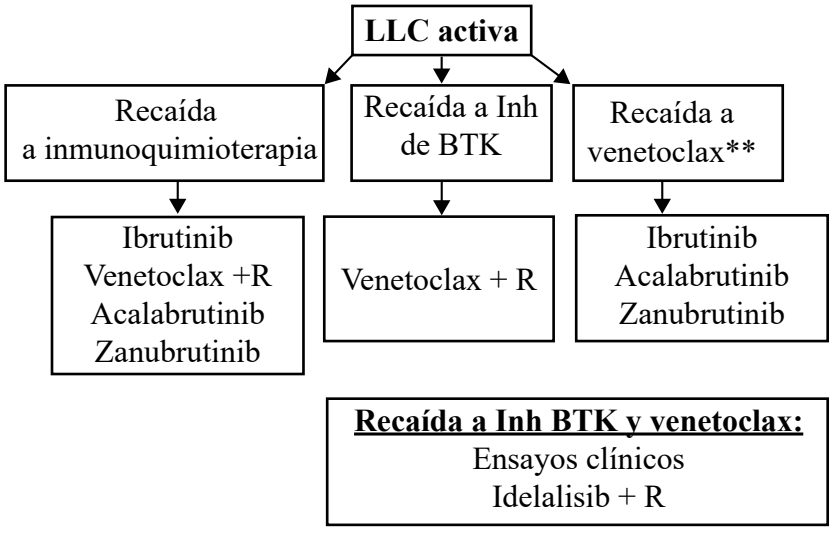
En pacientes con recaída alejada luego de discontinuación a venetoclax se puede considerar un nuevo régimen con el mismo. **

Recaída a Inh BTK y venetoclax:

(en caso de los dobles refractarios)
Idelalisib rituximab.
Ensayos clínicos
Considerar trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en pacientes refractarios a 2 grupos de drogas blanco (iBTK e iBCL-2) o a aquéllos recaídos a una línea de droga blanco con alteraciones genéticas de mal pronóstico.

*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



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 reducción	Enfermedad progresiva aumento
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 (alogénico

relacionado y no relacionado) y el régimen de acondicionamiento (mieloablativo y no mieloablativo). Son considerados elegibles para trasplante alogénico 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 alogénico 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 existe una indicación 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-trimetoprima 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 descriptos 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 clonalmente no relacionados a la LLC la variante más común es la centro-germinal y suelen responder a R-CHOP. En los casos clonalmente 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 rearreglo (secuenciación) del gen *IGVH*, siendo esto muy relevante para decidir un tratamiento debido al pronóstico diferente. En los linfomas sin relación clonal con la LLC se recomienda RCHOP. En el SR clonalmente relacionado a la LLC se recomiendan esquemas más intensivos, como por ejemplo R-DAEPOCH, sin existir consenso actualmente. 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.

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.

Zanubrutinib 320 mg via oral diaria (4 capsulas de 80 mg juntas una vez al dia o 160 mg cada 12 hs) 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.

Venetoclax + ibrutinib: ibrutinib 420 mg (tres cápsulas de 140 mg) vía oral diaria durante 3 ciclos (1 ciclo son 28 días), seguido de 12 ciclos de venetoclax + ibrutinib comenzando en el ciclo 4. Venetoclax vía oral diario desde dia 1 del ciclo 4, con ascenso habitual y paulatino de dosis (rump up).

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 dermatoscopio una vez al año, VCC, Rx de tórax y examen de mamas de acuerdo a grupo de riesgo.

Bibliografia

- 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 J C, Brown J R, 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-Cligny 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 Clinl 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, randomi-

sed, 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 coexistingn 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 obinutuzmab 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 Rep2021; 23: 26.
- Jennifer R Brown, Barbara Eichhorst, Peter Hillmen, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia . N Engl J Med, 2023 Jan 26;388(4):319-332.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127:2375-90.
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health rganization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022; 36:1720-48.
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC et al. The International Consensus Classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022;140:1229-53.
- Tam C, Tedeschi A,et al . Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. Blood 2022, 139: 3278 - 3289
- Kater A, Owen C, Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities NEJM 2022;1: 1-13
- Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T, et al.: Ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: Primary analysis results from the minimal residual disease cohort of the randomized phase II CAPTIVATE study. J Clin Oncol 2021; 39:3853-3865

Leucemia de células vellosas (LCV)

Índice

Definición y epidemiología. Clínica y diagnóstico. Morfología. Diagnósticos diferenciales 781
Inmunofenotipo. Histología del bazo. Patogenia. Origen de las células patológicas 781
LCV variante..... 782
Estudios moleculares. Tratamiento. Definición de respuesta..... 782
Papel del interferón. Esplenectomía 783

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. 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 del adulto (linfoides). La incidencia en Estados Unidos, en hombres y mujeres, es de 3/millón y 0,6/millón, respectivamente. Es más frecuente en varones (ratio 4:1).

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 linfoadenopatía periférica es poco frecuente (<5% de los pacientes), pero pueden tener más frecuentemente linfoadenopatía 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 resulta 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.

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 SmIg (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 positividad 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 (en huevo frito). 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.

Anatomía patológica: Clasificación WHO 5ta edición (2022)
LCV-variante (LCV-v). Aproximadamente el 10% de los casos de LCV, corresponde a la conocida previamente como LCV-variante (LCV-v). Normalmente se considera una entidad 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. Tienen nucleolos prominentes, por lo que en la 5ta edición de la Clasificación WHO pasó a ser incluida en una entidad nueva denominada leucemia/linfoma esplénico de células B con nucleolos prominentes. Esta nueva entidad incorpora a la LCV-v y a algunos casos de leucemia prolinfocítica B. 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. 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. La mutación *BRAF* es responsable de las características biológicas de la LCV. La activación aberrante de la vía RAF-MERK-ERK por la mutación BRAF traduce señales que promueven la sobrevida celular y la proliferación e inhiben la apoptosis. Dicha mutación no se observa en los pacientes con LCV variante (LCV-v), relacionada a pronóstico adverso, ahora denominada leucemia/linfoma esplénico de células B con nucléolos prominentes. A nivel pronóstico, resulta importante la detección del rearreglo 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 marca-

da 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 los análogos de nucleósidos. No se recomienda como mantenimiento por los numerosos efectos secundarios que repercuten negativamente en la calidad de vida.

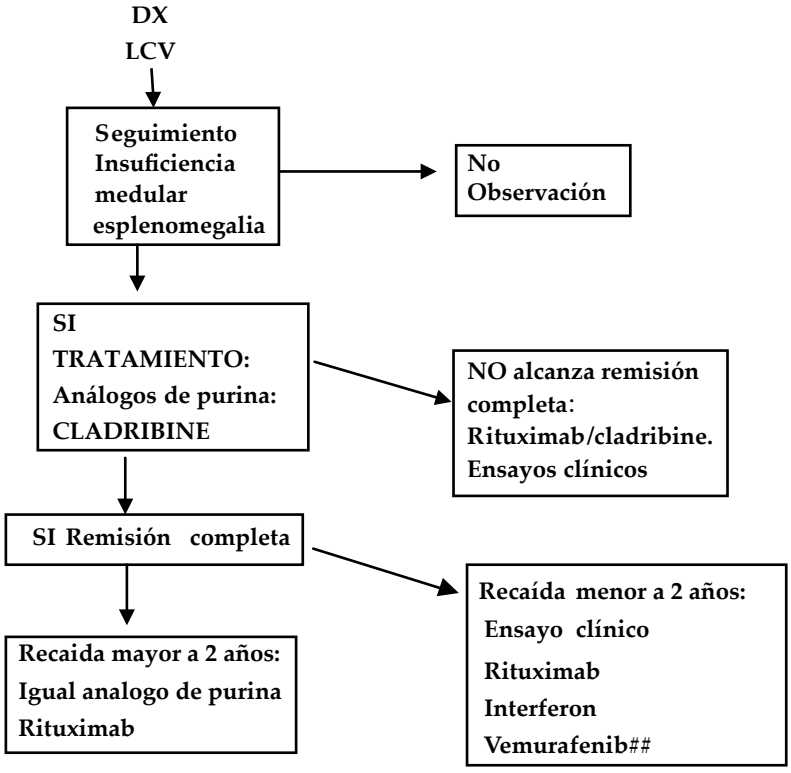
Esplenectomía. Su papel queda actualmente restringido a la persistencia sintomática del bazo después del tratamiento inicial y con control de la enfermedad en médula ósea y sangre periférica. Puede ser utilizada como tratamiento de las citopenias inmunes asociadas (TPI, AHAI).

Otras 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:

- inmunoconjugados recombinantes dirigidas a CD22: moxetumomab pasudotox, en dosis de 40ug/kg peso EV, días 1-2-3 cada 28 días por 6 ciclos. En estudios de fase I-II en pacientes recaídos a 2 líneas de tratamiento III de brazo único, presentaron respuestas globales de 75% y RC de 41%. E. adversos: HTA, NTP febril, SHU 5% y S. de flujo capilar 2%. Al momento aprobada por FDA para LCV recaída a 2 o más líneas terapéuticas. ##
- 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. E. adversos: reacciones cutáneas, prolongación del intervalo QT, hiperqueratosis palmo-plantar. ##
- 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 mostró 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 aprobados y disponibles en nuestro país (moxetumomab) o están aprobados para otras indicaciones (vemurafenib) al momento de la redacción de estas guias. ##



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 og 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: developmente and validation of diagnostic criteria. Shao H, C, Calvo KR, Gromborg M et al. Leuk Res. 2013 Apr 37 (4) : 401-409.
- Dietrich S, Pircher A, Endris V et al. BRAF inhibition in hairy cell leukemia with low-dose vemurafenib. Blood. 2016;127:2847-2855.
- Tiacci E, Park JH, De Carolis L et al. Targeting mutant BRAF in relapsed or refractory hairycell leukemia. N Engl J Med. 2015;373:1733-1747.
- Troussard X, Maître E, Cornet E. Hairy cell leukemia 2022: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment. Am J Hematol. 2022 Feb 1;97(2):226-236.
- Mendez-Hernandez A, Moturi K, Hanson V, Andritsos LA. Hairy Cell Leukemia: Where Are We in 2023? Curr Oncol Rep. 2023 Aug;25(8):833-840.

Leucemia prolinfocítica B

Índice

Definición y epidemiología. Clínica. Morfología. Inmunofenotipo 789
Genética. Biología molecular. Pronóstico..... 789

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).
La clasificación de la WHO del 2022 ya no reconoce a esta entidad y junto con la tricoleucemia variante la clasifica en una nueva categoría llamada linfoma esplénico de células B con nucléolos prominentes.

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.
En la LLC la presencia de prolinfocitos se observa en un número variable, pero menor al 55%, de los linfocitos circulantes y muestran un inmunofenotipo consistente con LLC, como por ejemplo CD5 y CD23.

Genética
Son comunes los cariotipos complejos. Con FISH en interfase se han descripto del13q14, del17p13 y del11q22, y la trisomía 12 es rara. Otras anomalías descriptas incluyen 6q-, t(6;12) y anomalías estructurales de 1p y 1q.

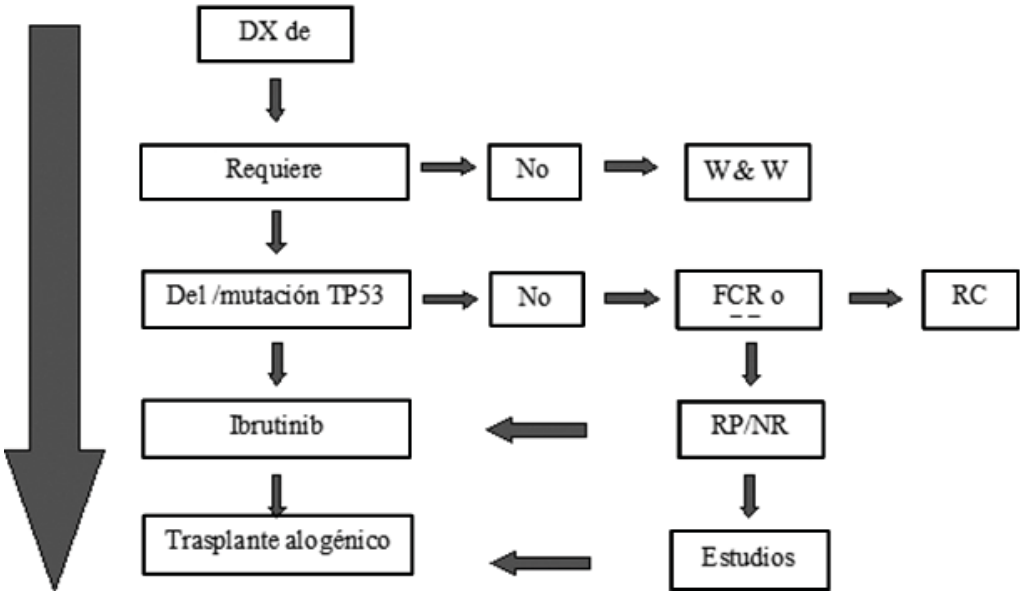
Biología molecular. La mutación del gen *TP53* es la más alta entre los tumores linfoides B (> 50% de los casos) y es probable que sea responsable de la resistencia frecuente a la terapia. Además una proporción de pacientes muestra aberraciones de *MYC* y adicionalmente t(8;14). Aproximadamente la mitad 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.

Tratamiento
Debido a la infrecuencia de la entidad no existen guías de tratamiento y, en general, se utilizan los mismos regímenes que en la LLC. La respuesta al tratamiento en muy variable y, en general, parcial y de corta duración. La elección del tratamiento depende de las características del individuo y de la presencia de

alteraciones genéticas de alto riesgo, como ser deleción de 17p o mutaciones del TP53.
En pacientes sin deleción del 17p o alteraciones del TP53, se podría utilizar FCR o BR. En individuos añosos o con comorbilidades se debería considerar ibrutinib, al igual que en aquéllos con alteraciones genéticas de alto riesgo. En casos recaídos o refractarios se podría utilizar ibrutinib, idelalisib, o venetoclax.
Hay que aclarar que la experiencia se deriva sólo de reportes de casos o series de casos.

Algoritmo Terapéutico



Adaptado de Dearden C. Hematology 2015 (1): 361-367.

Bibliografia

- 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.

- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127:2375-90-
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022; 36:1720-48
- Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC et al. The International Consensus Classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022;140:1229-53.

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Coordinadoras:
Basquiera, Ana Lisa
ana.basquiera@hospitalprivado.com.ar

Remaggi, Guillermina
gremaggi@fundaleu.org.ar

Autores:
Banchieri, Alejandra
Basquiera, Ana Lisa
Berro, Mariano
Ferini, Gonzalo
Fernández Escobar, Nicolás
Fernández, Ramiro
Formisano, Sandra
Jarchum, Sol
Longo, Pablo
Napal, Juan
Palmer, Silvina
Quarchioni, Micaela
Real, Juan
Remaggi, Guillermina
Requejo, Alejandro
Rivas, María Marta
Rosales Ostriz, María Belén
Staciuk, Raquel
Trucco, José
Vitriu, Adriana
Yantorno, Sebastián

Declaración de conflictos de interés:
Ana Lisa Basquiera declara haber recibido honorarios por parte de Pfizer, Amgen, BMS y Abbvie por concepto de conferencias en las que ha participado. Guillermina Remaggi declara haber recibido honorarios por parte de Janssen por conferencias en las que ha participado, por parte de Janssen, Sanofi y Pfizer por asesorías y por parte de Novartis y Janssen por actividad educativa en la que ha participado. Alejandra Banchieri declara formar parte del laboratorio Kemex en el área de fármacovigilancia y declara no poseer conflictos de interés para la confección de este capítulo. Gonzalo Ferini declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie por concepto de actividad educativa en la que ha participado. Sandra Formisano declara haber recibido honorarios por parte de Amgen, Novartis y Biosidus por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Silvina Palmer declara haber recibido honorarios por parte de Amgen, Bristol Myers, Novartis, MSD y Varifarma por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Alejandro Requejo declara haber recibido honorarios por parte de MSD y Kemex por actividades educativas en las que ha participado. María Marta Rivas declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, BMS, Amgen, Varifarma, y Pfizer por concepto de conferencias y por parte de Pfizer por asesorías. Jose Trucco declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado y el servicio de hematología al que pertenece ha recibido fondos por parte de Abbvie, Janssen, Amgen, Astrazeneca, Servier y Gador que fueron destinados a solventar el programa de residencia. Adriana Vitriu declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Knigth - Biotoscana por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Índice

Introducción....795
Leucemia linfoblástica aguda....796
Leucemia mieloblástica aguda....802
Síndromes mielodisplásicos....806
Leucemia linfática crónica....810
Leucemia mieloide crónica....812
Mielofibrosis....813
Linfomas no Hodgkin (LNH)....816
LNH difuso de células grandes B....816
LNH folicular....818
LNH del manto....820
LNH T-periférico....822
LNH T cutáneo primario....823
Linfoma de Hodgkin....823
Mieloma múltiple....825
Anemia aplásica adquirida....827
Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría....829
Fallo de injerto y pobre funcionamiento del injerto....840
Complicaciones clínicas del trasplante de células progenitoras a mediano y largo plazo....842
Enfermedad injerto contra huésped aguda....842
Enfermedad injerto contra huésped crónica....847
Profilaxis infecciosa en alo TCPH....855
Vacunas en receptores de alo TCPH....859
Complicaciones oculares....861
Complicaciones orales....863
Complicaciones gastrointestinales....865
Complicaciones hepáticas....868
Complicaciones pulmonares tardías....873
Complicaciones cardiovasculares tardías....875
Complicaciones endocrinológicas....878
Diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis post TCPH....879
Neoplasias secundarias....882
Complicaciones renales....883

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, tumores sólidos y enfermedades autoinmunes. La efectividad del tratamiento se ve reflejada en el crecimiento constante del número de TCPH realizados en todo el mundo.

Tipos de trasplante:

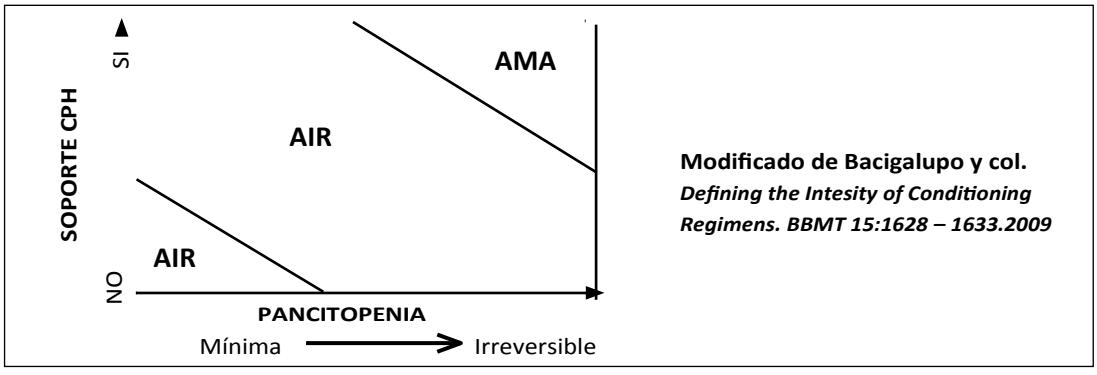
Según el tipo de donante	
Autólogo	Las CPH son del propio paciente obtenidas antes de administrar las altas dosis de quimio/radioterapia.
Singénico	Realizado con hermanos gemelos univitelinos.
Alogénico	Distinto a un gemelo univitelino A) Donante relacionado histoidéntico (DR) B) Donante relacionado haploidéntico (DH): comparte al menos un haplotipo. C) Donante no relacionado (DNR): obtenido a partir de los distintos registros internacionales.
SEGÚN LA FUENTE DE CPH: • 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 Sorror 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 y 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, síndromes mielodisplásicos 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 2022 referencias:

***S:** indicación corriente de tratamiento. **OC:** opción clínica.*
***D:** en desarrollo. **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.
- Snowden JA et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. Bone Marrow Transplant. 2022;57:1217-1239.
- 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 debe ser considerado en estos casos para reducir la carga tumoral pretrasplante. Cuando la recaída es morfológica se recomienda inotuzumab para alcanzar la remisión completa.

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 aquéllos > 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 debe ser considerado en estos casos para reducir la carga tumoral pretrasplante. Cuando la recaída es morfológica se recomienda inotuzumab para alcanzar la remisión completa.

A.3. Riesgo muy alto

- Pacientes de riesgo muy alto: rearreglo MLL (11q23), t (8;14), t (1;19), hipodiploidía, deleción IKZF1, T temprano, fenotipo símil-Phi, cariotipo complejo (>5 anomalías); deberían considerarse para trasplante independiente de la ERM alcanzada.
- Considerar el uso de blinatumumab para reducir la carga tumoral pretrasplante. Cuando la recaída es morfológica se recomienda inotuzumab para alcanzar la remisión completa.
- En caso de utilización de inotuzumab: considerar hepatotoxicidad previa, no dar más de 2 ciclos, no utilizar dos agentes alquilantes en acondicionamiento por alto riesgo de enfermedad veno-oclusiva hepática post-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.
- En caso de utilización de inotuzumab: considerar hepatotoxicidad previa, no dar más de 2 ciclos, no utilizar dos agentes alquilantes en acondicionamiento, por alto riesgo de enfermedad veno-oclusiva hepática post-trasplante.

- 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 (-) 1RC riesgo estándar con EMR negativa	GNR	GNR	GNR	OC
Phi (-) 1RC riesgo estándar/alto con EMR positiva	S	OC	OC	GNR
Phi (-) 1RC alto riesgo con EMR negativa	S	S	OC	GNR
Phi (+) 1RC EMR negativa	S	S	OC	OC
Phi (+) 1RC 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. Allogenic 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 reemission 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. Haematologica. 2015;100(5):653-661.
- Ravandi F et al. US intergroup study of chemotherapy plus dasatinib and allogenic 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 el 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

Aunque la mayoría de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda se curan con los regímenes de quimioterapia existentes, existen algunos casos aún donde persiste la enfermedad detectable después de estos tratamientos (Eckert 2011, von Stackeelberg 2011, Scharppe 2012). El trasplante alogénico es el tratamiento más consolidado para el control de la leucemia luego de la quimioterapia. En la última década ensayos prospectivos han demostrado que el TCPH alogénico relacionado y no relacionado producen resultados similares (Peters 2015). Los regímenes mieloablativos en los pacientes pediátricos con leucemias de alto riesgo de recaída se asocian a baja mortalidad relacionada al trasplante y buen control de la recaída (Mann 2010, Pulsipher 2011). Actualmente, los trasplantes con diferencias en el HLA o missmatch con donantes haploidénticos y con cordón umbilical también se asocian con resultados prometedores (Rocha 2009, Luznik 2012, Klein 2017, Locatelli 2017).

- 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)

La decisión de tratar a un paciente con TCPH y el tipo de trasplante en sí no forma parte del protocolo del BFM ni del protocolo nacional del GATLA, sino que se basa en la experiencia individual del equipo médi-

co responsable y en los resultados y datos de cada país/centro. Sin embargo, se ha decidido recomendar el trasplante alogénico en subgrupos seleccionados de pacientes de riesgo, en base al pronóstico desfavorable asociado a la biología de la enfermedad, en base a la calidad de respuesta o en base al diagnóstico de recaída. Se describen abajo las indicaciones del protocolo ALLIC BFM 2022:

	EMR (-) en el día 33	**EMR (+) en el día + 78**	**Sin datos de la EMR**
Casos con TCF3 - HLF	MSD / MUD / MMUD / HAPLO	MSD / MUD / MMUD / HAPLO	MSD / MUD / MMUD / HAPLO
Día 33 sin RC (EMR ≥ 1%)	No *	MSD / MUD / MMUD / HAPLO	MSD / MUD / MMUD / HAPLO
KMT2A / AFF1	No	MSD / MUD / MMUD / HAPLO	MSD / MUD
Hipodiploidía o índice de DNA < 0.8	No	MSD / MUD / MMUD / HAPLO	MSD / MUD
IKZF1 plus	No	MSD / MUD / MMUD / HAPLO	MSD / MUD
LLA T + PRP y/o EMR > 10% en el día 15	No	MSD / MUD / MMUD / HAPLO	MSD / MUD
BCR / ABL + EMR > 10% en el día 15	No	MSD / MUD / MMUD / HAPLO	MSD / MUD
KMT2A en infantes + d 33 sin RC (EMR ≥ 1%)	No	MSD / MUD / MMUD / HAPLO	MSD / MUD
Menores de 6 meses + KMT2Ar + GB > 300.000/mm³	MSD / MUD	MSD / MUD / MMUD / HAPLO	MSD / MUD
Menores de 6 meses + KMT2Ar + PRP	MSD / MUD	MSD / MUD / MMUD / HAPLO	MSD / MUD
Cualquier LLA B o LLA T con EMR < 10% en el día 15	No	MSD / MUD / MMUD / HAPLO	MSD / MUD

* situación inusual: EMR < 1% pero compromiso extra medular (decisión individual de cada centro)
PRP: pobre respuesta a la prednisona
MSD = *matched sibling donor* = donante relacionado familiar full match
MUD = *Matched unrelated donor* = donante no relacionado full macth
MMUD = *Miss matched unrelated donor* = donante no relacionado con missmatch de HLA
HAPLO = donante relacionado con haplotipo compatible

Con respecto a los pacientes en 2RC, podemos citar y seguir las recomendaciones por el grupo del EBMT en el año 2019:

Grupo de riesgo	**Fenotipo**	**Tiempo de recaída**	**Tipo de donante**
Muy alto riesgo	LLA T	Cualquier momento	MSD / MUD / MMUD / HAPLO
	LLA no T		
Alto riesgo	LLA no T	Cualquier momento	MSD / MUD / MMUD / HAPLO

Pacientes en los que se logre una ≥ 3ª 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 y muy alto	S/II	S/II	OC/II
2 RC	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 Colin 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.
- Eckert C, Flohr T, Koehler R, et al. Very early/early relapses of acute lymphoblastic leukemia show unexpected changes of clonal markers and high hetero- geneity in response to initial and relapse treatment. Leukemia. 2011;25:1305–13
- von Stackelberg A, Volzke E, Kuhl JS, et al. Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukemia and non-response to salvage proto- col therapy: a retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. Eur J Cancer. 2011;47:90–7.
- Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2012;366:1371–81.
- 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;33:1265–74.
- Mann G, Attarbaschi A, Schrappe M, et al. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed- lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lympho- blastic leukemia: results from the Interfant-99 Study. Blood. 2010;116:2644–50.
- Pulsipher MA, Peters C, Pui CH. High-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia: to transplant or not to transplant? Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17(Suppl 1):S137–48.
- Rocha V, Kabbara N, Ionescu I, et al. Pediatric related and unrelated cord blood transplantation for malignant diseases. Bone Marrow Transplant. 2009;44:653–9.
- Luznik L, O'Donnell PV, Fuchs EJ. Post-transplantation cyclophosphamide for tolerance induction in HLA-haploidentical bone marrow transplantation. Semin Oncol. 2012;39:683–93.
- Klein OR, Buddenbaum J, Tucker N, et al. Nonmyeloablative haploidentical bone marrow transplantation with post-transplantation cyclophos- phamide for pediatric and young adult patients with high-risk hematologic

malignancies. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23:325–32.
- Locatelli F, Merli P, Pagliara D, et al. Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after alphabeta T-cell and B-cell depletion. Blood. 2017;130:677–85.
- Lee JW, Kang HJ, Kim S, et al. Favorable outcome of hematopoietic stem cell transplantation using a tar- geted once-daily intravenous busulfan-fludarabine- etoposide regimen in pediatric and infant acute lymphoblastic leukemia patients. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21:190–5.
- 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 citogenéticos 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) y busulfán+fludarabina+tiotepa (TBF). 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 hasta 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 mieloide.

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. Las LMA con mutación de la NPM1, inv16 (trascriptos CBFß/MYH11) y t(8;21) (transcriptos RUNX1/RUNX1T1) debe ser monitoreadas post-trasplantes con PCR cuantitativa para realizar intervenciones precozmente.
- 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 el efecto de "injerto versus leucemia" (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.
- 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/ jbbmt.2015.09.004.
- Platzbecker U, Wermke M, Radke J, Oelschlaegel U, Seltmann 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 decisión de una unidad de cordón debe considerarse si el inóculo tiene la celularidad adecuada (> 3 x 107 células nucleares totales > 3 x 107).
- 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 histoidéntico	Alo DNR	Alo donante alternativo	Auto TCOH
1ª RC riesgo bajo	GNR	GNR	GNR	GNR
1ª RC riesgo alto/ respuesta tardía	S	S	OC	GNR
1ª RC riesgo muy alto citogenético	S	S	OC	GNR
2ª RC	S	S	S	GNR
> 2ª RC	S	OC	OC	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) y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)

- El trasplante alogénico es la única opción curativa para los pacientes con SMD, en buen estado general hasta 70-75 años. El trasplante alogénico demostró ventaja en sobrevida global comparado con el uso de hipometilantes en un estudio que incluyó pacientes con IPSS intermedio-2 o alto. En este estudio que realizó una aleatorización biológica (si tenía donante HLA idéntico o no), el grupo alo-TCPH presentó mejor SG a 3 años que el grupo no trasplante: 48% vs 27%. En pacientes con LMMC, un estudio mostró que los pacientes que recibieron un trasplante presentaron una SG de 50% versus 32% en aquellos que no recibieron un trasplante.
- De acuerdo a las guías de la Sociedad Americana de Trasplante (ASTCT) 2023, todos los pacientes con nuevo diagnóstico de SMD/LMMC y menores de 75 años deben ser derivados para consulta de trasplante.
- De acuerdo al grupo de riesgo el trasplante será urgente o bien diferido al momento de progresión de la enfermedad. En el primer grupo (trasplante urgente) se recomienda estudio de HLA familiar y búsqueda de donante no relacionado, en el segundo grupo (trasplante diferido) se recomienda estudio de HLA familiar.
- 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, y R- IPSS alto y muy alto: el trasplante debe considerarse como la primera opción terapéutica.
- R-IPSS intermedio: en general indicado, especialmente en presencia de alteraciones genéticas o moleculares de alto riesgo, o más de 5% de blastos en médula ósea, o presencia de citopenias (plaquetas menores a 30.000/mm³, neutrófilos menor a 500/mm³) o mielofibrosis grado 2-3.
- IPSS bajo e int-1 (R-IPSS bajo o muy bajo): 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, con requerimiento transfusional, 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).
- En pacientes con LMMC el trasplante está indicado en pacientes con CPSS intermedio-2 o alto, pero en los dos de menor riesgo por CPSS se aconseja realizar estudios moleculares y realizar trasplante en aquellos pacientes con CPSS-molecular intermedio-2 o alto.

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 ± del(7q) o inv(3)/t(3q)/del(3q) o tres anormalidades), muy pobre (más que tres anormalidades) o monosomal. - Incremento persistente de blastos: >5% de blastos en médula ósea. - Citopenias severas: recuento de neutrófilos menor a 0,8 x 109/L, plaquetas menor a 50 x 109/L, Hb < 8 gr/dl, alto requerimiento transfusional 2 o más unidades por mes por 6 meses. - Fibrosis severa en la médula ósea - Anormalidades moleculares en los genes: TP53, ETV6, NRAS, ASXL1 y EZH2

2. Comorbilidades/Edad

- Se utiliza el índice de Sorror (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 histoidéntico la SLE 5-10 años es cercana a 45%.
- Si no cuenta con DR histoidéntico se deberá definir si es candidato a un trasplante con DNR o haploidéntico 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:

a. Porcentaje de blastos en MO (ver capítulo de SMD alto riesgo)
b. Patrón de evolutividad de la enfermedad
c. Tiempo de demora para realizar el trasplante
d. 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% del donante 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 histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo	Auto TCPH
Riesgo bajo o muy bajo (R-IPSS)	OC/II	OC/II	OC/II	GNR/III
Riesgo intermedio sin factores de riesgo adicionales (R-IPSS)*	OC/II	OC/II	OC/II	GNR/III
Riesgo intermedio con factores de riesgo adicionales (R-IPSS)*	S/II	S/II	S/II	GNR/III
Riesgo algo y muy alto (R-IPSS)	S/II	S/II	S/II	
LMA secundaria en 1RC o 2RC	S/II	S/II		
LMMC-2 o LMMC-MP	S/II	S/II	S/II	GNR/III
LMMC-0, o LMMC-1 con factores de riesgo adicionales**	S/II	S/II	S/II	GNR/III

**Factores de riesgo adicionales: > 5% de blastos en médula ósea, cariotipo desfavorable, citopenias profundas (ej. Hb < 8 gr/dl; plaquetas < 50.000/mm3; neutrófilos < 800/mm³) o fibrosis severa en médula ósea.*

***mutaciones de alto riesgo (ASXL1, RUNX1, SETBP1, N-RAS), citopenia severa o dependencia transfusional, características proliferativas excesivas o compromiso extramedular.*

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.
- DeFillip Z et al. Hematopoietic Cell Transplantation in the Management of Myelodysplastic Syndrome: An Evidence-Based Review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy Committee on Practice Guidelines. Transplantation and Cellular Therapy 2023;29: 71-81.

- Carreras E, Rovira M, Valcárcel D. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular 2022.
- Gagelmann N, et al. Long-Term Survival Benefit after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Myelomonocytic Leukemia. Transplant Cell Ther. 2021;27(1):95.e1-95.e4.
- Nakamura R, et al. Biologic Assignment Trial of Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation Based on Donor Availability in Patients 50-75 Years of Age With Advanced Myelodysplastic Syndrome. J Clin Oncol. 2021;39(30):3328-3339.
- 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 histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo
LLC riesgo alto	GNR/III	OC/II	OC/II	GNR/III
Richter	GNR/III	S/II	S/II	S/II

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 mater 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)

El tratamiento de primera línea en pacientes en fase crónica son los inhibidores de tirosina quinasa (ITK) ya que mejoran la SG en comparación con el TCPH (mayor morbi/mortalidad) pero éste es la única terapéutica curativa en la LMC.

Considerar el alo TPCH en pacientes con LMC:

- Primera crisis blástica (CB)
- Falla a ponatinib
- Progresión a CB y luego de obtener 2ª fase crónica

Evaluar iniciar búsqueda de donantes en pacientes de alto riesgo:

- Fase acelerada (FA)
- Presencia de mutaciones
- Pérdida de respuesta molecular a ITK de segunda generación
- Resistencia a ITK de segunda 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

- 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
- Falla a ponatinib

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

• NCCN Guidelines CML Version 2.2023
• 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.
• Hehlman R. The new ELN Recommendations for treating CML. J Clin Med 2020;9:3671.
• Senapati J et al. Senapati J, et al. Management of chronic myeloid leukemia in 2023 - common ground and common sense. Blood Cancer J. 2023;13(1):58.

Mielofibrosis (MF)

- El aloTCPH es el único tratamiento potencialmente curativo.
- Debido a la morbi-mortalidad relacionada al procedimiento se recomienda ofrecer el aloTCPH a pacientes 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 en MF

Mielofibrosis Primaria	
< 70 años IPSS, DIPSS o DIPSS-plus riesgo intermedio-2 o alto* MIPSS70-plus v2.0 riesgo alto** GIPSS: riesgo intermedio 2 o alto**	< 65 años DIPSS plus intermedio-1 con*: - Anemia refractaria con dependencia transfusional de GR - > 2% de blastos en SP - Citogenético adverso según DIPSS-plus - Triples negativos - Presencia de *ASXL1,EZH2, IDH1/2, SRSF2, U2AF1Q*[157] - Trombocitopenia
Mielofibrosis post TE/PV* **	
MYSEC-PM intermedio 2 o alto	

**Consenso European Leukemia Net/EBMT 2015.*

***Incluye información molecular por NGS de mal pronóstico*

**** Aunque no todos los scores se validaron en MF post TE/PV se sugiere de todas maneras utilizarlos en la práctica.*

Herramientas sugeridas para la selección de pacientes candidatos:

- **HCT-CI**
- **Evaluación geriátrica integral**
- **MTSS: sistema predictor de mortalidad asociada al aloTCPH en mielofibrosis**

Recientemente se ha diseñado un sistema específico para predecir mortalidad asociada al aloTCPH en pa cientes con MF que incluye las siguientes variables:

MTSS *(Myelofibrosis Transplant Scoring System)*						
Edad (años)	Plaquetas (mm/³)	Leucocitos (/mm³)	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 histoidéntico**	**Alo DNR histoidéntico**	**Alo donante alternativo**	**Auto TCPH**
Primeria o secundaria con DIPSS Inter/Alto	S/II	S/II	S/III	GNR

Régimen de acondicionamiento (RA)

Intensidad del acondicionamiento

Se recomienda No hay un RA óptimo por falta de estudios prospectivos que comparen MAC vs RIC. La intensidad de RA debe seleccionarse según las comorbilidades del paciente y estatus de la enfermedad.

Acondicionamientos recomendados	
Mieloablativos	**Intensidad reducida**
BuCy TBICy BuFlu TBF (tiotepa, busulfán, fludarabina)	TBI 200cGy-fludarabina BuFlu +/- globulina antilinfocitaria FluMel +/- globulina antilinfocitaria FluMel TBI2Gy Ciclofosfamida-tiotepa

**Descriptos en estudios retrospectivos*

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.

¿Tratamiento de la esplenomegalia previo al trasplante?

Recomendaciones EBMT/CMWP 2023 para el manejo de la esplenomegalia (EM) en pacientes con MFP Y MF post PV/TE candidatos a aloTCPH (algoritmo figura 1).

La EM masiva (15 cm RCI por ex. físico o 22 cm por ecografía) se asocia a retraso, falla y pobre función de *engraftment*, > MRT y < SG. Las estrategias disponibles para reducir el tamaño del bazo incluyen:

1. **Tratamiento médico con inhibidores de JAK (JAKi):** considerados como primera opción. Iniciar con ≥ EM 5 cm RCI y/o síntomas sistémicos. En Argentina se encuentran aprobados:
   - **Ruxolitinib:** de preferencia en 1ª línea por la evidencia robusta existente. Titular a la mayor dosis que tolere el paciente.
   - **Fedratinib:** indicado en primera línea o en segunda línea por falla a ruxolitinib.

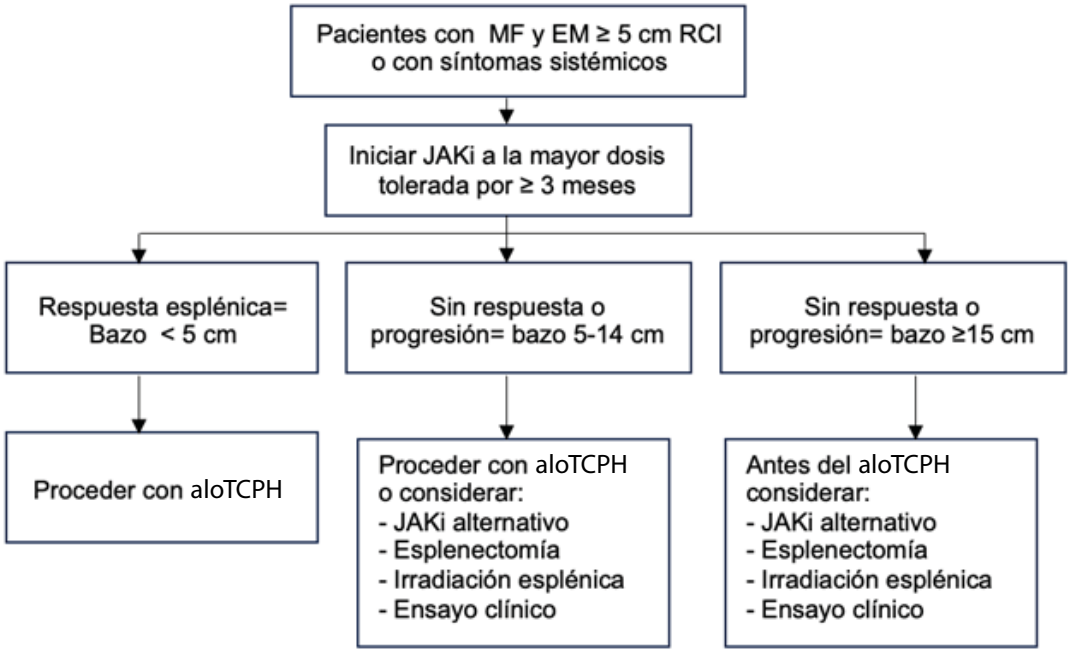
Se aconseja proceder con el aloTCPH en lo posible con EM < 5 cm RCI (en general se logra con 3 meses de tratamiento). Priorizar la disminución del tamaño del bazo sobre la anemia y/o trombocitopenia.

No existe una pauta de descenso clara de los JAKi, la evidencia actual apoya la interrupción de 3 a 5 días antes o después del inicio del RA para evitar el síndrome de rebote de citoquinas. Se pueden usar corticosteroides o inhibidores de JAK para reducir el rebote de los síntomas cuando sea necesario. El uso continuado de los inhibidores de JAK durante el período peritrasplante hasta el "*engraftment*" o como estrategia de mantenimiento posterior al trasplante es de gran interés, pero sigue en fase de investigación.

Para ampliar manejo de JAKi ver capítulo Mielofibrosis.

2. **Esplenectomía:** evaluar riesgo-beneficio en casos con EM 15 cm por debajo del RCI, a pesar del tratamiento médico a dosis máxima tolerada. Las vacunas contra bacterias encapsuladas deben administrarse al menos 2 semanas antes de la cirugía. Considerar citorreducción para prevenir eventos trombóticos posquirúrgicos. La esplenectomía abierta sigue siendo la modalidad quirúrgica preferida, aunque la técnica depende de la experiencia del cirujano y las características del paciente.
3. **Irradiación esplénica:** es una alternativa cuando falla el tratamiento farmacológico y existe contraindicación para la esplenectomía. Las dosis descriptas varían entre 2-3 Gy y 10 Gy. El RA debe iniciarse dentro de los 30 días, para limitar los efectos secundarios hematológicos relacionados con la irradiación y maximizar el beneficio de la reducción del bazo.

Figura 1. Algoritmo EBMT/CMWP 2023 para el manejo de la esplenomegalia (EM) en pacientes con MFP Y MF post PV/TE candidatos a aloTCPH



RCI: reborde costal izquierdo.
JAKi: inhibidores de JAK. Modificado de Polverelli N et al. Splenomegaly in patients with primary or secondary myelofibrosis who are candidates for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a Position Paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. Lancet Haematol. 2023;10(1): e59-e70.

Otras consideraciones pre trasplante con impacto en resultados post:

- Hipertensión portal/várices esofágicas: Se asocia con un mayor riesgo de hepatotoxicidad, desarrollo de hiperbilirrubinemia y síndrome de obstrucción sinusoidal.
- Hipertensión pulmonar
- Sobrecarga de hierro secundaria a transfusión de GR. Se recomienda tratamiento quelante temprano en aquellos pacientes con transfusión > 10 UGR, ferritina sérica > 1000 ng/mL o signos de sobrecarga de hierro.

Recomendaciones para el abordaje post trasplante:

- **Monitoreo de quimerismo y enfermedad residual medible con marcadores específicos:** cariotipo, *JAK2, CALR y MPL*.
- **Función pobre del injerto:** definida por una o más citopenias con quimera completa de donante, en ausencia de EICH activa luego del día +30. Se deben suspender fármacos mielotóxicos. Utilizar eritropoyetina y/o filgrastim según citopenia. Otra estrategia consiste en agregar análogos trombomiméticos *("off label")*.
- **Función pobre de injerto tardío con quimera de donante en ausencia de EICH:** se recomienda infusión "*boost*" de células CD34+ seleccionadas sin acondicionamiento previo.
- **Falla de injerto sin reconstitución autóloga:** segundo aloTCPH.
- **Enfermedad residual medible positiva o disminución del quimerismo del donante en ausencia de EICH grave:** suspender fármacos inmunosupresores y/o realizar infusión de linfocitos de donante *("DLI")*.

Bibliografía

- Donal P. McLornan, Ibrahim Yakoub-Agha, Marie Robin el al. State of the art review: allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis in 2019. Hematologica. 2019. Apr;104(4):659-668.
- Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. 7th edition (pp.569-578).
- Bacigalupo A, Innocenti I, Rossi E et al. Allogeneic Hemopoietic Stem Cell Transplantation for Myelo-

fibrosis: 2021. Front Immunol. 2021 May 4;12:637512.
- Passamonti F, Mora B. Myelofibrosis. Review. Blood, 2023. Apr 20;141 (16): 1954-1970.
- Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2023 May;98(5):801-821.
- Polverelli N, Hernández-Boluda JC, Czerw T et al. Splenomegaly in patients with primary or secondary myelofibrosis who are candidates for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a Position Paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. Lancet Haematol. 2023;10(1): e59-e70.
- Kroger NM et al. Indications and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelo fibrosis: 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.
- 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.
- Gagelmann et al. Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. Blood. 2019;133(20):2233-2242).
- 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 recommendations of the EBMT Chronic Malignancies Working Party. Leukemia. Mayo 2021.

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.

Auto TCPH

LDCGB recaído y/o refractario primario quimiosensible

- Constituye en nuestro país 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 lo-
- gran la remisión tras tercera línea se benefician del trasplante autólogo.
- En pacientes refractario primario o con recaída dentro de los 12 meses, el estándar de tratamiento actual según las guías europeas es la terapia con CAR-T (ver apartado abajo), la que no está aprobada ni disponible en la Argentina.

LDCGB en 1ª RC

- El rol del TCPH en el LDCGB en 1ª RC es controvertido. Un metaanálisis 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 2022 considera una opción clínica consolidar con auto trasplante en 1RC a pacientes con IPI intermedio-alto; mientras que las guías NCCN 2023 no emiten una recomendación al respecto.
- 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. De la misma manera la terapia con CAR-T sería otra opción (ver apartado debajo), pero no está aprobada ni disponible en la Argentina.

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 linfomas primarios de SNC, se recomiendan esquemas a base de tiotepa combinado con carmustina o busulfán.
- 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 tratamiento de primera línea o recaída quimiosensible luego del trasplante autólogo.Esta terapia no está aprobada ni disponible en nuestro país.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LNHDCBG

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternat
1ª RC IPI intermedio-alto/alto	OC/I	GNR/III	GNR/II	GNR/II
Recaída temprana quimiosensible, ≥ RC2	OC/I	OC/II	OC/II	D/III
Recaída tardía quimiosensible, ≥ RC2	S/II	OC/II	OC/II	D/III
Recaída TCPH autólogo quimiosensible	GNR/III	OC/II	OC/II	OC/III
Refractario	GNR/I	OC/II	OC/III	OC/III
Linfoma primario SNC	S/I	GNR/III	GNR/III	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.
- Snowden J, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe, 2022. Bone Marrow Transplant.2022;57:1217-39.
- NCCN guidelines. B-cell lymphomas. Version 5.2023 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf

LNH folicular

- El trasplante hematopoyético en el LNH folicular continúa siendo una opción terapéutica efectiva en la actualidad, a pesar del advenimiento de múltiples nuevos tratamientos.
- 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 metaanálisis (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 1ª línea con rituximab y aquéllos de alto riesgo identificados por POD24 (SG a 5 años 77% con autoTCPH versus 59% sin autoTCPH). Similares resultados se observaron en un estudio retrospectivo colaborativo entre el CIBMTR y el National LymphoCare Study Group.
- El momento del trasplante resulta importante. En un estudio canadiense que incluyó 162 pacientes con linfoma folicular recaído, con una mediana de seguimiento mayor a 12 años, el recibir un auto-TPCH en 1ª o 2ª recaída mostró mayor SLP en comparación con recibirlo en >=3ª recaída, siendo la única variable que mantuvo su asociación estadística con mayor SLP en el análisis multivariante.
- 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 2ª 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 inmunoquimioterapia 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

- No hay evidencia que demuestre de manera consistente el beneficio del uso de mantenimiento posterior al TCPH.
- A modo de ejemplo, un trabajo prospectivo randomizado del EBMT con 280 pacientes, que comparó mantenimiento (4 dosis de rituximab) vs. observación, mostró beneficio en la SLP a favor del mantenimiento (56% vs. 37%; HR 0.66), sin beneficio en SG. Es de mencionar, que 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 histoidéntico	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 en alto grado	OC/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
Recaída quimiosensible; ≥ 2da remisión	S / II	GNR/III	GNR/III	GNR/III
(incluye POD 24)	S / II	OC/III	OC/III	GNR/III
Recaída Tx autólogo quimiosensible	GNR/III	S/II	S/II	D/III
Refractarios	GNR/III	OC/II	OC/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
- Puckrin R, Chua N, Chin K, Peters A, Duggan P et al. Long-term follow-up demonstrates curative potential of autologous stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma. Br J Hematol. 2023;201(2):319-325.

- 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 allogenic 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 Related Donors versus HLA-Matched Sibling Donors: A Center for International Blood and Marrow Tranplant 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.

Auto TCPH

- La consolidación en primera línea con autoTCPH es una estrategia recomendada para prolongar la SLE y SG, y constituye el estándar de tratamiento como consolidación en pacientes menores de 70 años en 1ª RC, luego de inducción quimioterápica intensiva con altas dosis de citarabina y rituximab (inducción con R-CHOP/R-DHAP en menores de 65 años y R-bendamustina/R-citarabina en pacientes menores de 70 años).
- 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%.
- Datos recientes de seguimiento a 10 años, del *European Mantle Cell Lymphoma Network*, de pacientes que ingresaron al protocolo de R-CHOP/R-DHAP vs R-CHOP seguido de autoTCPH, mostraron una SG y SLP a 10 años de 60% y 46% en la rama que incluye R-DHAP superior al brazo comparador, sugiriendo que algunos pacientes se pueden curar con este abordaje.
- 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.
- El aloTPCH estaría indicado en pacientes recaídos a trasplante autólogo.
- También estaría indicado en aquéllos de progresión temprana luego del tratamiento convencional y pacientes con alteraciones de TP53 donde el alo-TCPH podría anular el efecto adverso de esta alteración logrando SLP y SG a dos años de 61% y 78%.
- La eficacia a largo plazo de RIC aloTCPH fue recientemente demostrada en una gran cohorte de pacientes con LCM (Robinson et al. 2018). La sobrevida global y sobrevida libre de progresión a 4 años fue de 40% y 31% respectivamente.
- 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, sin aumentar la toxicidad del Alo-TCPH. En pacientes que recibieron ibrutinib pre-trasplante, la sobrevida global al año fue de 83% y mortalidad relacionada al trasplante de 5%.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LNH del manto

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo
1° RC	S/I	GNR/III	GNR/III	GNR/III
RC/RP >1, sin autólogo previo	OC/II	OC/III	OC/III	D/III
RC/RP >1, después previo autólogo	GNR/II	OC/II	OC/II	OC/III
Refractario	GNR/II	OC/II	OC/II	OC/III

Bibliografía

- Dreyling M et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. Blood. 2005;105(7):2677-84.
- 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. 2019 Jan;54(1):44-52.
- 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.
- Merryman RW, et al. Rituximab/bendamustine and rituximab/cytarabine induction therapy for transplant-eligible mantle cell lymphoma. Blood Adv. 2020;4(5):858-867
- Le Gouill S, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017;377(13):1250-1260.
- Rule S, et al. Allogeneic stem cell transplantation as part of front-line therapy for Mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2019r;184(6):999-1005.
- Lin RJ, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation impacts on outcomes of mantle cell lymphoma with TP53 alterations. Br J Haematol. 2019;184(6):1006-1010.
- Hermine O, et al. High-Dose Cytarabine and Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma: Long-Term Follow-Up of the Randomized Mantle Cell Lymphoma Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. J Clin Oncol. 2023;41(3):479-484.

Linfomas T periféricos

- Los linfomas T periféricos (LTP) son un grupo de enfermedades con pronóstico adverso a excepción del linfoma anaplásico a células grandes ALK+.
- Múltiples publicaciones han demostrado la utilidad del trasplante de CPH tanto en pacientes en 1RC como en pacientes recaídos/refractarios (R/R).

AutoTCPH

- El autoTCPH aumenta la SG y SLE, por lo que sería recomendable como consolidación en primera línea, a excepción de paciente con LNH T anaplásicos ALK negativos. Los pacientes trasplantados en 1ª RC presentan SG a 5 años de 70% y SLE de 50%, mientras que los pacientes trasplantados en >=RC2 presentan 50% y 20-35% respectivamente.
- Regímenes de quimioterapia habitualmente usados en primera línea pre-trasplante: CHOP, CHOEP, CHP + brentuximab. Un estudio reciente de Mirian Brink et al demostró que el agregado de etopósido al CHOP no aumenta la sobrevida en pacientes con LNH T no anaplásicos ALK+, y la consolidación con trasplante autólogo en primera línea en los mismos pacientes aumenta la sobrevida a 5 años de 39 a 81% ($p<0.01$).
- Acondicionamientos habitualmente usados: BEAM, CBV.

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.
- SG a 3 años= 50%; SLE a 3 años=30-50%

Resumen de las indicaciones de TCPH en LNH T periférico

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo
1ª RC	OC/II	OC/II	OC/III	GNR/III
Recaída quimiosensible, ≥RC2	OC/II	S/II	S/II	OC/III
Enfermedad refractaria	GNR/II	OC/II	OC/II	OC/III.

Bibliografía

- John A. Snowden et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022 Bone Marrow Transplantation. 2022;57:1217–1239.
- Mirian Brink et al Impact of etoposide and ASCT on survival among patients aged ,65 years with stage II to IV PTCL: a population-based cohort study. Blood. 2022;140:9.
- Alessandro Broccoli, Pier Luigi Zinzani, Peripheral T-cell lymphomas Hematological Oncology. 2023;41(S1):82–87.
- EBMT Handbook 2019.
- KharfanDabaja 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.
- Yin J et al. Autologous Stem Cell Transplantation as the First-Line Treatment for Peripheral T-Cell Lym phoma: Results of a Comprehensive Meta-Analysis. Acta Haematol. 2014; 131: 114-125.

Linfomas T cutáneos primarios

Los pacientes con linfomas primarios cutáneos de células T en estadío EORTC/ISCL avanzado IIB a IV tienen un pronóstico desfavorable con los tratamientos convencionales. El efecto "injerto versus tumor" es clínicamente relevante y persistente en estos pacientes.

El CUTTALLO fue un estudio prospectivo, multicéntrico, controlado, conducido en 30 hospitales de Francia. Los pacientes de 18-70 años de edad, con micosis fungoide avanzada o síndrome de Sézary y al menos un factor de pronóstico pobre fueron asignados a trasplante alogénico si tenían un donante HLA-compatible (relacionado o no relacionado); en caso de no tener donante compatible se asignaron a una terapia sin trasplante. La mediana de sobrevida libre de progresión fue significativamente más larga en el grupo que recibió trasplante alogénico.

Resumen de las indicaciones en linfomas T primarios cutáneos

	Auto TCPH	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo
EORTC/ISCL Estadío I-IIA (temprano)	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
EORTC/ISCL Estadío IIB-IV (avanzado)	GNR/III	CO/III	CO/III	D/III

Bibliografia

- Domingo-Domenech E et al. Bone Marrow Transplant. 2021;56(6):1391-1401.
- Trautinger F et al. Eur J Cancer. 2017;77:57-74.
- de Masson A et al. Lancet. 2023;401(10392):1941-1950.

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. Según el CIBMTR se alcanzan sobrevidas globales a 3 años mayores al 90%.
- Dos estudios randomizados evidenciaron beneficio del autoTCPH vs. esquemas de quimioterapia en términos de SLP en pacientes R/R. La sobrevida global mostró una tendencia no significativa a favor del autoTCPH 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%. Otros estudios demuestran sobrevidas globales del 90% vs 55% en PET negativo vs positivo a 5 años. Estos datos nos obligan 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). Está 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.

AloTCPH

- Los pacientes recaídos post autoTCPH como los pacientes que fallaron a la recolección de CPH autólogas, podrían beneficiarse con esta modalidad terapéutica.
- Según un estudio retrospectivo presentado por el GATMO-TC la sobrevida global en RC, RP y EE a 2 años fue de 57%, 41% y 13% respectivamente. En otro estudio más reciente del GATMO-TC en pacientes que habían recibido anti-PD1 previo al trasplante alogénico, la sobrevida global y SLP a 12 meses fue del 81% y 73% respectivamente.
- El donante de elección continúa siendo el relacionado histoidéntico, seguido del donante haploidéntico con ciclofosfamida post trasplante, con resultados muy similares entre ambas fuentes.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LH

	Auto TCPH	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	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/recaido quimioresistente.	OC/III	Exp/II	Exp/II	Exp/III

Bibliografía

- 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.
- 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.
- 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
- Maranzano M, Mead M. The role of transplantation in Hodgkin lymphoma. Front Oncol. 2023;12:1054314.
- Warley F, Berro M, Palmer S, Castro M, Ferini G, Lopez Orozco M, Otero V, Arbelbide J, Foncuberta C, Yantorno S, Basquiera A. Results with allo-SCT in patients with relapsed/refractory HL treated with anti-PD-1, a multicenter retrospective cohort study: subcommittee of transplantation and cellular therapy (GATMO-TC) of the Argentinian Hematology Society (SAH). Leuk Lymphoma. 2022;63(14):3508-3510.
- Rivas MM, Berro M, Prates MV, Yantorno S, Fiad L, Arbelbide JA, Basquiera AL, Ferini GA, García JJ, García PA, Riera L, Jarchum G, Baso A, Real J, Castro M, Jaimovich G, Martinez Rolón J, Foncuberta C, Saba S, Kusminsky G; GATMO (Grupo Argentino de Trasplante de Médula Ósea). Allogeneic stem cell transplantation improves survival in relapsed Hodgkin lymphoma patients achieving complete remission after salvage treatment. Bone Marrow Transplant. 2020;55(1):117-125.

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 histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo
1° RC/RP riesgo estándar	S/I	OC/II	OC/II	GNR/III
1° RC/RP riesgo alto	S/I	S/III	S/III	OC/II
Recaída quimiosensible, con autólogo previo	S/II	CO/II	CO/II	CO/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, estadíos 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).

Resumen de las indicaciones en amiloidosis

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo
Cualquier estado	OC/II	OC/III	OC/III	GNR/III

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 andMarrow 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 severa (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 avezado 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.
- El trasplante alogénico se considera el único tratamiento curativo para la anemia aplásica severa y muy severa.
- Todos los pacientes con Anemia Aplásica tienen que tener realizado el estudio de HLA al diagnóstico, junto con potenciales donantes familiares.

Trasplante con donante relacionado

- Es la primera opción terapéutica en jóvenes y adultos con AAS severa y muy severa.
- 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 que la fuente de CPH debería ser médula ósea (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 donante haploidéntico
- Considerar luego de la falla al TIS y ante la ausencia de DR y DNR.
- 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 obtie nen con donante no relacionado y superiores a inmunosupresión en este escenario.
- Un nuevo estudio con igual acondicionamiento (ATG-fludarabina-TBI 400 cGy + Cy post trasplante) demostró una sobrevida mayor al 90% en pacientes que no habían recibido previamente TIS.
- 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 30 años, los regímenes basados en fludarabina (FLU) y dosis menores de ciclofosfamida se asocian a mayor sobrevida global.

Donante no relacionado/haploidéntico
- 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 + Cy Post TMO. La dosis de TBI es de 400 cGy en los pacientes que no recibieron TIS previo y de 200 cGy para los recaídos a TIS.
- 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 y AA/HPN

	Estado de la enfermedad	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo	Auto TCPH
AAS y AA/ HPN	Diagnóstico reciente	S/II	OC/II	GNR/III	NA
	Recaído/refractario	S/II	S/II	OC/II	NA

Bibliografía

- Bacigalupo A, Sica S. Alternative donor transplants for severe aplastic anemia: current experience. Seminars in Hematology. 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.
- 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 Bood 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. Haploindetical 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
- DeZern A, Zahurak ML, Symons HJ, et al. Alternative donor BMT with post-transplant cyclophosphamide as initial therapy for acquired severe aplastic anemia [published online ahead of print, 2023 Apr 21]. *Blood*. doi: 10.1182/blood.2023020435.

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 (o fallos medulares constitucionales).

- 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 Shwachman-Diamond y la anemia de Diamond-Blackfan.

- Aplasia medular severa

Indicación

- El TCPH con un familiar HLA idéntico (alogénico relacionado) es la terapia de primera línea re- comendada.
- El trasplante con un donante no relacionado (DNR) HLA idéntico (alogénico no relacionado) se indica en aquellos que carecen de un donante familiar histoidéntico y han fracasado a la TIS. Iniciar la búsqueda de DNR tan rápido como se sospeche la falta de respuesta al tratamiento inmunosupresor. Actualmente en algunos centros con posibilidad de disponer de un DNR en un lapso breve de tiempo, puede ser considerado como primera opción de tratamiento.
- El uso de 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

- Esquema de elección con donantes familiares histoidénticos: ciclofosfamida (200 mg/kg divido en 4 días) + globulina antitimocítica (ATG).
- Esquema de elección en DNR: Ciclofosfamida 120 mg/kg + fludarabina 120-150 mg/m2 + ATG 5-10 mg/kg
- Si existen factores que predisponen a mayor riesgo de fallo de injerto se recomienda asociar 200 cGy de irradiación corporal total.

- Anemia de Fanconi

- Es el más frecuente de los fallos medulares hereditarios.
- La anemia de Fanconi es un trastorno de la reparación del daño del ADN, lo que conduce a un aumento de la rotura cromosómica, que se pone en evidencia con el test de DEB, utilizado para confirmar el diagnóstico (ver capítulo fallos medulares)

Indicación de TCPH

- En los pacientes que presentan: neutrófilos <500/mm³, hemoglobina <8 g/dl o plaquetas <20000/mm³, con requerimiento transfusional.
- Progresión a SMD/leucemia aguda.
- El TCPH puede restaurar la hematopoyesis, pero no previene el desarrollo de tumores sólidos.

Acondicionamientos

- Requiere el uso de dosis reducida de quimioterapia, por la mayor sensibilidad a la toxicidad propia de los acondicionamientos.
- El empleo de acondicionamientos con fludarabina ha mejorado los resultados.
- Los esquemas recomendados contienen fludarabina (dosis acumulativa 150 mg/m²), combinado con ciclofosfamida (dosis acumulativa entre 40 y 60 mg/kg) y ATG entre 5 – 7,5 mg/kg. El uso de irradiación corporal total en TCPH con DNR es controvertido.

- Disqueratosis congénita

Desorden multisistémico, que se caracteriza por distrofia ungueal, alteración en la pigmentación cutánea, leucoplaquia oral. Triada frecuentemente asociada a fallo medular y compromiso de otros órganos (fibrosis pulmonar, hepática, alteraciones neurológicas, gastrointestinales y predisposición al cáncer). Lo descrito tiene su base patogénica en la alteración de la reparación del telómero debido a un defecto en uno de los genes que codifica para el complejo telomerasa-shelterina (telomeropatías). De aquí surge la importancia

de la medida de la longitud telomérica, siendo significativa, cuando éste es más corto que la media para la edad del paciente (primer percentil). Realizar estudio de biología molecular para identificar los genes involucrados.

Indicación

- En aquéllos que presentan fallo medular, con necesidad de soporte transfusional.
- A los donantes familiares histoidénticos se les debe estudiar la longitud telomérica y buscar la alteración molecular, si ésta ha sido identificada en el paciente
- El seguimiento a largo plazo es imperativo, por la aparición de complicaciones inherentes a la patología de base como la fibrosis pulmonar o hepática y porque el TCPH aumenta el riesgo de malignidades secundarias.

Acondicionamientos

No hay un régimen de acondicionamiento que haya demostrado clara superioridad, sí es imperativo que sean de intensidad reducida (RIC). Los esquemas recomendados contienen fludarabina en combinación con Ciclofosfamida o Melfalán

- Síndrome Schwachman-Diamond

- Es un trastorno caracterizado por insuficiencia pancreática exocrina, anomalías esqueléticas (disostosis metafisaria), retraso intelectual leve y disfunción de la médula ósea que se manifiesta por citopenia. La alteración hematológica más frecuente es la neutropenia, pero también puede presentarse anemia con reticulocitopenia y plaquetopenia.
- El hallazgo de la mutación en el gen SDSB (90% de los casos), confirma el diagnóstico.

Indicación

- El TCPH está indicado en casos que impliquen empeoramiento de las citopenias con mayor dependencia transfusional y/o evolución a SMD o transformación leucémica.

Acondicionamientos

Los pacientes con SSD tienden a tener una mayor toxicidad con condicionamientos mieloablativos (MAC), si bien no hay datos que avalen un régimen de acondicionamiento, se sugieren regímenes de intensidad reducida (RIC).

- Anemia de Blackfan-Diamond.

Los pacientes presentan habitualmente anemia macrocítica al nacimiento o infancia temprana. Puede evolucionar a neutropenia y trombocitopenia. Algunos desarrollan SMD y LMA. Esta entidad obedece a defectos a nivel del ribosoma. La confirmación diagnóstica es el hallazgo de mutaciones específicas. Pueden existir anomalías físicas (corta estatura, defectos cardíacos, malformación genito urinarias, entre otras).

Indicación de TCPH

- Los pacientes con DBA que son dependientes de transfusiones o desarrollan otras citopenias tienen indicación de trasplante.
- La no respuesta o dependencia a los esteroides y la evolución clonal también pueden ser indicaciones para el TCPH.
- Alrededor del 20% tienen remisiones espontáneas.

Acondicionamientos

- Los MAC mostraron mejores resultados, generalmente incluyendo busulfán o treosulfán, Cy y ATG. La experiencia es escasa para recomendar uno.
- Se prefiere el uso de donante histoidéntico familiar. 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 (persistencia de valores por debajo de 0,5 x10^9/L) 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 *HAX1, G6PC3, WASP, VPS45 GATA2* y GFi1 también se pueden encontrar.
- Otra complicación importante es la evolución clonal (LMA y SMD).

Indicación de TCPH

- Las indicaciones incluyen a los no respondedores al G-CSF y la evolución clonal.

Acondicionamientos

- Los MAC demostraron mejores resultados, con busulfán y ciclofosfamida. Regímenes RIC basados en fluda rabina, son menos tóxicos, y están mostrando resultados similares.

- 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 de TCPH

- La trombocitopenia aislada grave o la pancitopenia o evolución clonal (SMD o LMA) son indicaciones.

Acondicionamientos

- Considerando la tasa de pérdida del injerto, se recomienda MAC basado en fludarabina y busulfán o treosulfán.
- RIC puede ser considerado para pacientes con hipocelularidad severa en ausencia de alteraciones clonales y aloinmunización.

Resumen de las indicaciones AAS y fallos medulares

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	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
Neutropenia congéntica	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. Haematopoietic 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.
- Snowden J et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid

tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. Bone Marrow Transplant. 2022 Aug; 57(8): 1217-1239.
- Ebens C.et al. Haematopoietic Cell Transplantation in Fanconi Anaemia: current evidence, challenges and recommendations. Expert Rev.Hematol.2017 January; 10(1):81-97.
- Fioredda F. et al. Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in dyskeratosis congenita. Br.J Haematol. 2018.
- Bonfim C. et al. Transplantation anaemia: lessons learned from Bazil. Lancet Haematol. 2022.e228-36.
- Bonfim C. Special pre-and posttransplant considerations in inherited bone marrow failure and hematopoietic malignancy predisposition syndromes. Haematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020 Dec 4; 2020(1): 107-114.

Inmunodeficiencias primarias (IDP) Errores innatos de la inmunidad (EII)

Constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades poco frecuentes, actualmente hay más de 430 errores innatos de la inmunidad identificados; los pacientes se presentan con una variedad de síntomas que incluyen infecciones, manifestaciones inflamatorias, autoinmunes y enfermedades malignas. Las recomendaciones para la indicación del TCPH los protocolos de acondicionamiento se basan en datos publicados, experiencia de centros y opiniones de expertos.

Los tratamientos curativos disponibles en la actualidad son el TCPH y la terapia génica.

Inmunodeficiencia severa combinada (SCID)

- Grupo heterogéneo de desórdenes caracterizados por alteración en la diferenciación de los linfocitos T
- Los fenotipos inmunológicos de SCID pueden ser: o T-/B-/NK- o T-/B-/NK+
- T-/B+/NK-
- 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. El diagnóstico genético es fundamental para la instauración de la mejor estrategia de TCPH.
- El éxito del TCPH depende de la rápida reconstitución severa de un sistema funcional de LT a partir de la proliferación y expansión de los linfocitos T del donante, sin TCPH la mayoría de los niños mueren en el primer año de vida.
- **Elección del donante:** Hermano compatible, idéntico relacionado, idéntico no relacionado, haploidéntico, cordón "*mismatch*". En la actualidad se realizan trasplantes con donantes haploidénticos y ciclofosfamida postrasplante como prevención de Eich con buenos resultados.
- En caso de hermano o familiar debe siempre descartarse la presencia de defectos genéticos, en algunos casos podría utilizarse un donante portador lo cual debería evaluarse cuidadosamente.
- **Fuente de CPH:** médula ósea, si se realiza manipulación del producto se prefiere sangre periférica
- **Profilaxis EICH:** en general se basa en el uso de ciclosporina, ciclosporina + MTX o MMF.

- Ciclosporina + MPD (cordón)
- Los principales factores que influyen en el resultado del trasplante:
- El tipo de donante (DR mejor resultado) aunque en la actualidad hay excelentes resultados con donantes no relacionados.
- El tipo de SCID, (T-B- tienen un resultado más pobre)
- Co-morbilidad previa
- Edad al momento del trasplante (<6 meses con un mejor resultado)
- Cuando el trasplante se realiza utilizando un hermano idéntico, es posible realizarlo sin profilaxis para eich, con trasplante no relacionado se recomienda hacer algún tipo de profilaxis.
- Diagnóstico y control pre TCPH de las complicaciones infecciosas e inflamatorias

Acondicionamientos

Dependiendo del inmunofenotipo los regímenes más utilizados son:

- o Sin condicionante
  - RIC: busulfán / fludarabina; treosulfán / fludarabina

- Alemtuzumab (recomendado en los fenotipos NK+)

Dependiendo del fenotipo, estado clínico del paciente y tipo de donante los regímenes condicionantes pueden ser mieloablativos o de intensidad reducida. La mayoría de los protocolos internacionales utilizan alemtuzumab como seroterapia, treosulfán y busulfán con dosaje de niveles bajo la curva. En nuestro país se utilizan:

- busulfán/fludarabina
- melfalán/fludarabina
- ciclofosfamida/fludarabina
- ATG como seroterapia dependiendo tipo de donante

Inmunodeficiencia no severa combinada: inmunodeficiencias combinadas

Se caracterizan por menor intensidad en la alteración funcional o cuantitativa de los linfocitos T acompañada generalmente de deficiencia en linfocitos B. Pueden presentarse como desorden inmune aislado (Def CD40 lig o Def DOCK8) o como un desorden inmune asociado a hallazgos sindrómicos (Wiskott Aldrich, síndr Nemo, etc.) Incluyen:

- Defectos en la producción de células T
- Defectos en moléculas co estimuladoras: CD40 lig, IL 21- IL21 R
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Desórdenes ligados al X: enfermedad granulomatosa crónica
- Desórdenes hemofagocíticos: linfohistiocitosis hemofagocítica, síndr Griselli, sínd Chediak Higashi
- Desórdenes de desregulación inmune: síndrome de IPEX, PICK3CD.

Acondicionamientos

- Los pacientes con inmunodeficiencias no SCID requieren en general un régimen de acondicionamien para lograr el injerto. Estos pacientes al tener componente de células T residuales y frecuentemente mielopoyesis intacta requieren acondicionamientos en general mieloablativos y un quimerismo estable cuyo porcentaje dependerá del desorden subyacente.
- 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 Remplazo 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).
    - o Pacientes con riesgo alto de VOD podrían beneficiarse del uso profiláctico de defibrotide.(no disponible en Argentina)
    - o Uso de tiotepa generalmente indicado para pacientes de alto riesgo (osteopetrosis o haploidéntico en NON-SCID)
    - o En el caso del síndrome hemofagocítico es fundamental lograr la remisión de la enfermedad al momento del TCPH. El uso de regímenes acondicionantes con busulfán + fludarabina + ATG han logrados muy buenos porcentajes en sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad. Lo ideal sería lograr un quimerismo estable mayor al 30%.

Enfermedad granulomatosa crónica:

El TCPH es el único tratamiento curativo en la actualidad, aunque hay ensayos con terapia génica. Los mejores resultados según el estudio del IEWP se logran con donante relacionado y TCPH a edad temprana. En general los regímenes acondicionantes más usados son los de intensidad reducida con monitorización de los niveles de busulfán.

Es importante el uso de seroterapia con ATG o alemtuzumab para el control de las manifestaciones inflamatorias.

Una quimera mixta estable permitiría una producción adecuada de neutrófilos y protección contra infecciones.

Resumen de las indicaciones de trasplante en inmunodeficiencia

	Auto TCPH	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo
IDCS	NA	S/II	S/II	S/II
Otras inmunod. primarias	NA	S/II	S/II	OC/II.

Bibliogafía

- 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 longterm survival for primary immunodeficiencies in Europe: Entering a new century, do we do better J Allergy Clin Immunol. 2010; 126: 602-610.
- A. C. Lankester, M. H. Albert, C. Booth et al on behalf of the Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immune Deficiencies, and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency Autoinflammatory Autoimmune diseases (RITA) .EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. Bone Marrow Transplantation. (2021) 56:2052–2062; https://doi.org/10.1038/s41409-021-01378-8
- Benedicte Neven1 and Francesca Ferrua. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Combined Immunodeficiencies, on Behalf of IEWP-EBMT Frontiers in Pediatrics | www.frontiersin.org January 2020 | Volume 7 | Article 552
- Riccardo Castagnoli, Ottavia Maria Delmonte, Enrica Calzoni and Luigi Daniele Notarangelo Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency Diseases: Current Status and Future Perspectives. Frontiers in Pediatrics. 2019 | Volume 7 | Article 295.

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.
- El déficit enzimático tiene como consecuencia la acumulación del sustrato metabólico en numerosos órganos y tejidos, caracterizándose por procesos sistémicos devastadores y afectando todos los aspectos del desarrollo neurológico y cognitivo, crecimiento y desarrollo óseo, vía aérea, sistema cardiopulmonar y sistema hematopoyético.
- El objetivo del TCPH en estas enfermedades es reemplazar al sistema mononuclear fagocítico del receptor, por el del donante sano, esto se lleva a cabo en un lapso de tiempo que oscila entre 6 a 24 meses, tiempo necesario para que la enfermedad se estabilice y no progrese.
- El inicio en la infancia o la primera infancia suele ir acompañado de un rápido deterioro y asociado con la muerte temprana.
- El diagnóstico precoz y el TCPH oportuno son la clave para intentar detener la evolución natural de la enfermedad de base. Entendiendo con esto que existe una ventana terapéutica para ofrecer el TCPH, fuera de la cual ya no está indicado en su modalidad estándar.
- Las enfermedades metabólicas de depósito donde el TCPH es una indicación estándar son: la mucopolisacaridosis tipo I (enfermedad de Hurler) y la adrenoleucodistrofia ligada al X (ADL-X) en su forma cerebral grave. Hay otras entidades donde el TCPH podría ser una alternativa, pero ello requiere el análisis individual de cada paciente por equipos multidisciplinarios especializados, no corresponde a esta guía su debate.
- Actualmente hay protocolos en desarrollo de pacientes tratados con éxito, mediante células autólogas corregidas ex vivo mediante vectores lentivirales (terapia génica).

Mucopolisacaridosis tipo I o enfermedad de Hurler

- Esta entidad es el fenotipo más grave de mucopolisacaridosis, causada por el déficit severo/ausencia de la enzima alfa L-iduronidasa, motivo por el cual se acumulan los mucopolisacáridos (heparán sulfato y dermatán sulfato) a nivel sistémico. Si bien existe una terapia de reemplazo enzimático, el producto no atraviesa la barrera hematoencefálica; la única manera de detener la enfermedad a nivel del SNC y evitar la neurodegeneración es a través de un TCPH, realizado de manera oportuna.
- El TCPH previene la progresión de la enfermedad, la actividad enzimática alcanza valores comparables al donante a los 3 meses. Puede persistir el compromiso en algunos órganos, dependiendo de la carga de enfermedad previa. Mejoran la hepatoesplenomegalia, los síntomas ventilatorios y la hipertrofia miocárdica, aunque las alteraciones valvulares persisten. No corrige las deformidades esqueléticas, pero mejora la displasia odontoidea y la estabilidad cervical. La mayoría queda con estatura corta. La edad es la variable más importante.
- El mejor donante es un hermano histoidéntico no portador.

Indicación de TCPH

- Está indicado en menores de 2 años, sin compromiso de SNC o compromiso leve y CI > 70.

Adrenoleucodistrofia ligada al X

- Es un error congénito ligado al cr X, resultante de mutaciones en el gen ABCD. Estas mutaciones dan lugar a la deficiencia de una proteína de la membrana peroxisomal que interviene en el transporte de ácidos grasos de cadena muy larga al interior del peroxisoma, para su degradación. Lo descrito da lugar a la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga en tejidos (glándula adrenal y SNC) y plasma.
- Las manifestaciones clínicas de la ADL-X en los varones afectados son variables. La ADL-X, en su forma cerebral grave, es la única que tiene indicación de TCPH. El objetivo es prevenir la desmielinización cerebral inflamatoria, que se presenta en alrededor del 40% de niños genéticamente afectados.
- Si no se trata de manera oportuna, la desmielinización conduce a la pérdida de la función neurológica, cognitiva y muerte. La progresión neurológica se manifiesta como discapacidades funcionales importantes a nivel de la movilidad, audición, ceguera, incontinencia y alimentación.
- Los resultados del TCPH dependen del estadio de la enfermedad en función de estudios de neuroimágenes y la función neurológica. La evaluación radiológica (RMN) previa al trasplante, pone de manifiesto la existencia de cambios en la sustancia blanca, que se cuantifican por la puntuación de Loes (índice de Loes). Este índice se correlaciona con los resultados posteriores al trasplante, siendo mejores en pacientes sin déficit neurológicos y Loes <10. Lo descripto subraya la importancia de la detección precoz. Cabe señalar que las alteraciones detectadas por las imágenes anteceden al deterioro neurológico y son una guía para la indicación del trasplante.
- La mayoría de los niños portadores de ADL-X desarrollaran disfunción suprarrenal entre los 4 y los 7 años, y hasta el 40 % de ellos tendrán la forma desmielinizante grave entre los 4 y los 10 años (mediana de 7 años).
- El TCPH no tiene ningún efecto en la insuficiencia suprarrenal, ni afecta el riesgo de desarrollo posterior de mielopatía.
- El mejor donante es un hermano histoidéntico no portador.

Indicación de TCPH

- Se indica el trasplante al evidenciarse las primeras alteraciones en la RMN.
- Índice de Loes: > 1 y < 9.
- Escala de función neurológica: índice < 1

Acondicionamientos

- Históricamente el régimen estandarizado de acondicionamiento fue busulfán / ciclofosfamida y la médula ósea como una fuente preferida. Recientemente fueron introducidos regímenes remplazando la ciclofosfamida por la fludarabina, observándose muy buenos resultados con menor toxicidad.

- El esquema recomendado es busulfán IV (+ fludarabina (dosis acumulada de 160 mg/m²) repartida en 4 días.

Se recomienda ATG en receptores de DNR.

Resumen de las indicaciones de trasplante

	Auto TCPH	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo
MPS I (Hurler)	NA	S/II	S/II	S/II
ADL-X	NA	S/II	S/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.
- Aldenhoven M, Wynn R, Orchard P et al. Long-term outcome of Hurler Syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. Blood. 2015; 125(13):2164-72.
- Bay L. et al. Nuevas recomendaciones para el cuidado de los pacientes con mucopolisacaridosis tipo I. Arch Argent Pediatr 2021;119(2):e121-e128.
- Snowden J et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. Bone Marrow Transplant. 2022 Aug; 57(8): 1217-1239.
- Chiesa R. et al. Variables affecting outcomes after allogeneic heamatopoietic stem cell transplant for cerebral adrenoleukodystrophy. Blood Adv 2022 Mar 8; 6 (5): 1512-1524.
- Raymond G. et al. Survival and functional outcomes in boys with cerebral adrenoleucodystrophy with and without hematopoietic stem cell transplantation. Biol. Blood Marrow Transplant. 2019 Mar; 25 (3): 538-548.

Hemoglobinopatías

- Hay dos hemoglobinopatías con indicación de TCPH: talasemia mayor y drepanocitosis

Talasemia mayor

Dado los mejores resultados con TCPH con donante relacionado y no relacionado el trasplante debería considerarse a edad temprana y previo al inicio de las complicaciones relacionadas a la sobrecarga de hierro.

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%).
- Actualmente la biopsia hepática para diagnóstico de sobrecarga ha sido reemplazada por la RNM.
- Pacientes con clase 3 de grupo de riesgo tienen mayor mortalidad relacionada al trasplante.

Elección del donante: hermano histoidéntico, en segundo lugar, donante no relacionado idéntico de ser posible "*match*" en DPB1.

Fuente de CPH: MO con celularidad mayor a 5 x 10^8/kg. SP asociada a mayor riesgo de EICH crónica.

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.
- Actualmente se intenta reducir la toxicidad del acondicionamiento con el uso de fludarabina en lugar de la ciclofosfamida, treosulfán sustituyendo al busulfán y el agregado de tiotepa para favorecer el *"engraftment"*.

- La profilaxis EICH se basa en el uso de ciclosporina o tacrolimus con el agregado de MTX o MMF o PDN

Drepanocitosis

- Históricamente la indicación para realizar un TCPH era la presencia de complicaciones severas.
- En la actualidad estaría indicado precozmente en pacientes pediátricos con hermano HLA idéntico. Los portadores pueden ser donantes.
- El TCPH con donante alternativo puede ofrecerse en caso de que el paciente presente antecedentes de complicaciones significativas como:
  - infarto cerebral o ACV de más de 24 horas de evolución
  - síndrome torácico agudo recurrente
  - crisis vaso oclusivas recurrentes
  - osteonecrosis de múltiples localizaciones
  - retinopatía con disfunción visual
  - nefropatía falciforme
  - disfunción neuropsicológica
  - aloinmunización con + de 2 anticuerpos
- 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

Se recomienda un acondicionamiento mieloablativo con uso de ATG para disminuir el riesgo de fallo de injerto.

Tradicionalmente se usaba Bu+CFM+ATG. Actualmente se basan en el uso de busulfán o treosulfán + fludarabina+ tiotepa + ATG

Acondicionamientos no mieloablativos estarían indicados en pacientes mayores de 16 años, con comorbilidades, incluyen el uso de fludarabina+melfalán+seroterapia. Puede realizarse en ciertos casos ICT 3 Gy.

En la actualidad hay resultados promisorios con donantes haploidénticos y el uso de ciclofosfamida postrasplante.

Las complicaciones más frecuentes post TCPH son: fallo de injerto, EICH, mayor riesgo de VOD y complicaciones neurológicas.

- 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.
- Benitez-Carabante MI, Beléndez C, González-Vicent M et al. Matched sibling donor stem cell: Results from the Spanish group for bone marrow transplantation in children. Eur J Haematol. 2021;106:408-16.

- Enric Carreras, Montserrat Rovira y David Valcarcel. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia celular 2022

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 -1*/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 histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	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	D/II	D/II	D/II
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 sobrevida 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, Rohrlich 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.

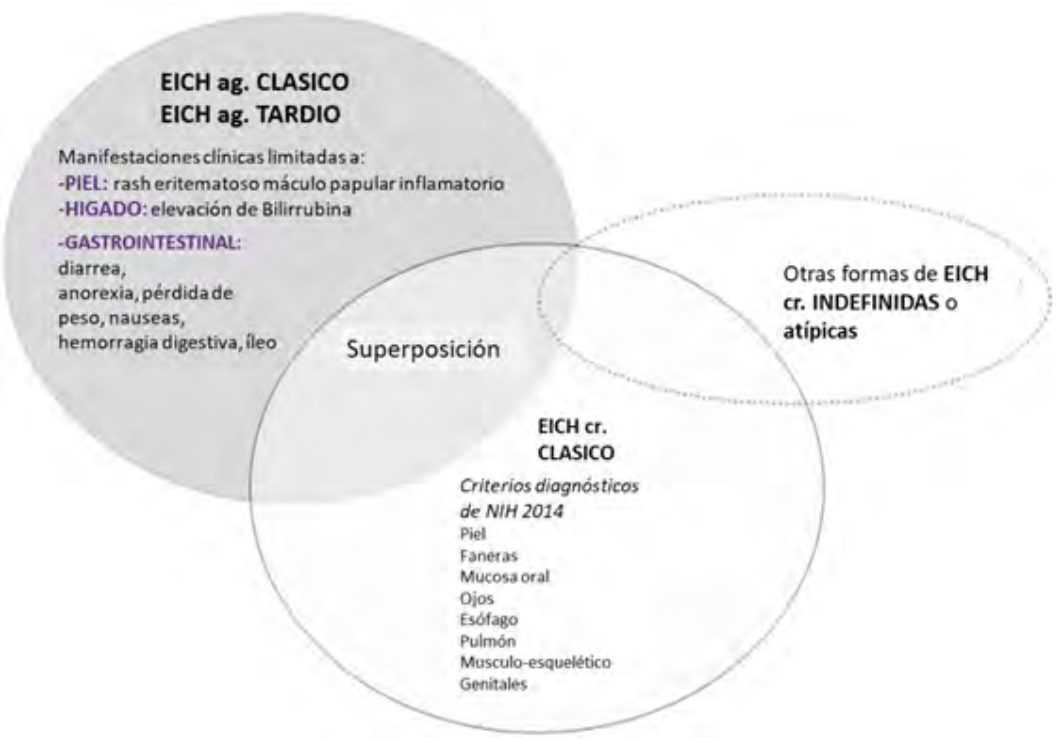
Factores de riesgo

- disparidad HLA (a mayor disparidad, mayor riesgo) 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
Aguda	Clásica	≤ 100 días	SÍ	NO
Aguda	Recurrente, persistente o tardía	> 100 días	SÍ	NO
Crónica	Clásica	Sin límite de tiempo	NO	SÍ
Crónica	Superposición	Sin límite de tiempo	SÍ	SÍ



Modificado de Bone Marrow Transplant. 2018 November ; 53(11): 1401–1415

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.	Endoscopía alta con biopsia del antro gástrico. Colonoscopía o rectosigmoideoscopía 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, ɣGT 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 descripto 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 lagoftalmos.

Gradación clínica: *MAGIC Consortium*

Órgano	Grado	Características
Piel	0 (1) + (2) ++ (3) +++ (4) ++++	No eritema activo Eritema maculopapuloso < 25% superficie corporal. Eritema maculopapuloso 25-50% superficie corporal. Eritema maculopapuloso > 50% superficie corporal ó eritrodermia generalizada. Eritrodermia generalizada con vesículas y descamación.
Hígado	0 (1) + (2) ++ (3) +++ (4) ++++	Bilirrubina < 2 mg/dl Bilirrubina entre 2 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	0 (1) + (2) ++ (3) +++ (4) ++++	Diarrea < 500 ml/dia 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 o sangrado macroscópico (sin importar el volumen de diarrea)

Grado	Piel		Hígado		Intestino	AEG
Grado 0	Ningún órgano en estadío 1 a 4					
Grado I	+ / ++	y	0	y	0	0
Grado II	+ / ++ / +++	y	+	y/o	+	+
	+++ aislada			o	+ por biopsia	
Grado III	0 / +++	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 prednisona o metilprednisolona continúa siendo el tratamiento de primera línea de la EICHa. No existe un estándar para la segunda línea, en Argentina se encuentra aprobado el uso de ruxolitinib en esta instancia en mayores de 12 años.
- El grado I de EICHa se maneja con tratamiento tópico y optimización de las dosis de los inhibidores de calcineurina o el inmunosupresor que reciba el paciente. Los grados II a IV, deben recibir 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 8-12 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 0,5 mg/kg/día y beclometasona oral, 8 mg/día o budesonida 3 mg c/8 horas. c
- En caso de respuesta favorable, se recomienda el descenso progresivo de los esteroides a partir de las dos semanas de iniciado (habitualmente una semana luego de resuelto los síntomas). El descenso progresivo debería alcanzar una dosis equivalente a 0,2 mg/kg/día (en caso de dosis inicial de 1 mg/kg/día, alcanzar 0,1 mg/kg/día) tras cuatro semanas, con reducciones cada 5 días.
- 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 ulceras, 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.

Ruxolitinib:

El tratamiento de elección de segunda línea es el ruxolitinib. La evidencia proviene del estudio randomizado de fase III (Reach-2) que comparó ruxolitinib con el mejor tratamiento disponible. Se encontró una diferencia en la tasa de respuestas globales a 28 días a favor de ruxolitinib: 62% versus 39%. La mediana de sobrevida libre de fallo (muerte, recaída o necesidad de otra línea de tratamiento para EICH) fue mayor en el grupo ruxolitinib: 5 meses versus 1 mes.

Se encuentra aprobado por ANMAT y FDA para el tratamiento de la EICH aguda refractaria a esteroides.

La dosis es de 10 mg cada 12 horas. La duración no debe ser menor de 56 días. En caso de remisión

completa, el descenso se inicia luego de haber suspendido el esteroide y se reduce 5 mg cada 2 semanas.

Otros tratamientos luego de la segunda línea:
No existe consenso sobre la mejor opción. Un metaanálisis publicado que no incluyó al ruxolitinib, que involucra 29 estudios evaluando distintos agentes y combinaciones de los mismos como terapia de segunda línea, determina que en la evaluación de sobrevida 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 el 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-CoAreductasa. 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 TNFa que da como resultado aclaramiento de TNFa 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 me canismo 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, resul tando 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% gastrointesti nal, 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.

Bibliografía

- Paul J Martin et al. First and Second Systemic Treatment of Acute Graft vs Host Disease: Recomendation of the American Society of Blood and Marrow Trasplantation. Biology of Blood and Marrow Trasplantation. 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 Managment of Acute Graft vs Host Disease. British Journal of Hematology. 2012; 158:30-45.
- George B Mc Donald. How I Treat Acute Graft vs Host Disease of the Gastrointestinal Tract and Liver. Blood. 2016;1127(12):1544-1550.
- Zeiser R, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft versus Host Disease. N Engl J Med 2020;382:1800-1810.
- Schoemans H et al. EBMT−NIH−CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. Bone Marrow Transplant. 2018 November ; 53(11): 1401–1415
- Harris A et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. Biol Blood Marrow Transplant. 2016 Jun;22(6):1037-1042

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.v

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 EI- CHa. 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 Segundas líneas y líneas posteriores

a. Ruxolitinib: ha sido aprobado por ANMAT y FDA para el tratamiento de segunda línea de EICH crónico a partir del estudio randomizado fase III (Reach-3). En este estudio ruxolitinib demostró mayor tasa de respuesta a la semana 24 y mejor sobrevida de fallo.

Dosis: 10 mg cada 12 horas.

En pacientes que tiene respuesta suspender primero esteroides, luego inhibidor de calcineurina y luego ruxolitinib en aquellos pacientes que presentan respuesta. Se recomienda descenso progresivo en un lapso de 3 meses (primer descenso 10 mg / 5 mg por un mes, seguido por 5 mg cada 12 horas por 1 mes y luego 5 mg día por 1 mes.

Las principales complicaciones que se observaron fueron la anemia y trombocitopenia.

b. 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.

c. Ibrutinib
Esta molécula es un inhibidor irreversible de la tirosina-quinasa de Bruton que regula principalmente la sobrevida 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
• Fotoprotección: - Evitar exposición solar. - Uso de pantallas y protectores solares (> 50 y con protección UV A y B). - Evitar agentes fotosensibilizantes (voriconazol). • Evaluación dermatológica anual para control de neoplasias de piel.
TRATAMIENTO
• Piel intacta: - 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%.
• Piel con esclerosis - Masajes musculares y de fascias para mejorar el ROM - Ejercicios de estiramiento para mejorar el ROM
• Prurito - 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 ungüento 0,05% clobetazol gel vaginal
- Tacrolimus ungüento 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, tratamiento denominado FAM: fluticasona + azitromicina + montelukast. 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 ≥ 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 broncoscopía 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 ≥ 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, clonazepam 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 estiramien-to 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.
En la Argentina se encuentran aprobados ruxolitinib e ibrutinib.

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, neu-rológicos, hipertricosis.	Primera línea combinados con prednisona.
Ruxolitinib	Citopenias, reactivaciones virales	Segunda línea de tratamiento
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, el acceso a los tratamientos y los recursos disponibles.

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-versushost 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.
- 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.
- 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 Transplan.t 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, HoganW 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 administrase 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 anticipada *("pre-emptive")* consiste en iniciar la misma ante la detección de replicación viral asintomática (infección) y evitar que se torne sintomática (enfermedad). Para ello se recomienda utilizar la determinación de PCR ADN (cuantitativa). Las distintas guías sugieren hacer las deter minaciones una vez por semana hasta el día + 100.
Se denomina infección/enfermedad tardía a aquélla que ocurre luego del día + 100. Existen grupos de ries go 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 anticipada 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.
Letermovir es un antiviral específico contra CMV que no tiene toxicidad hematológica. Se encuentra aprobado para prevención primaria de la reactivación de CMV en trasplantes alogénicos con receptores seropositivos para CMV. Su eficacia se basa en un estudio randomizado fase 3 que demostró reducción en la tasa de infección por CMV y la mortalidad global en aquellos pacientes que recibieron letermovir vs placebo, durante 14 semanas pos-trasplante. Las guías europeas ECIL recomiendan el uso letermovir en profilaxis primaria con nivel de evidencia A1 luego del trasplante alogénico de CPH.
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 es importante el diagnóstico para el inicio precoz de oseltamivir en caso de diagnóstico de influenza.

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 trimetoprima/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 mm^3.

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 fusariosis y mucormicosis.
A fin de definir la estrategia de profilaxis resulta oportuno establecer los riesgos de desarrollo de IFI. Los pacientes de alto riesgo (incidencia de IFI > 10%) son: 1) aquéllos 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/k/día por más de una semana.
Establecido el riesgo, la profilaxis debe abarcar cándida 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.
La duración de las profilaxis es hasta el día + 75 siempre que no haya evidencia de EICHa, en ese caso debe continuarse.
Actualmente no está indicado el uso de isavuconazol en primera línea de profilaxis primaria, pero podría considerarse su uso en este escenario considerando su bajo perfil de toxicidad (mejor tolerancia y menos interacciones farmacológicas) y su amplia cobertura incluyendo mucormicosis.
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 optima 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.

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).
Tanto en profilaxis primaria, secundaria y tratamiento el uso de azoles debe ser cuidadosamente monitoreado, ya que interactúan fuertemente con los inmusupresores y otras drogas de uso frecuente en oncohematología. A modo de guía, en la tabla 3 se muestran las interacciones y recomendaciones de ajustes de inmunosupresores.
Muy importante al momento de la toma de decisiones es el trabajo conjunto con infectología para evaluar la profilaxis y tratamiento adecuado para cada paciente.

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.
- Ljungman P, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Lancet Infect Dis. 2019 Aug;19(8):e260-e272.
- Marty FM, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. N Engl J Med. 2017 Dec 21;377(25):2433-2444.
- Dodds-Ashley et al. Pharmacotherapy 2010;30:842-54
- Rivosecchi et al Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e00970-17
- Dagher H et al. Journal of Fungi 2022; 8(1), 74; https://doi.org/10.3390/jof8010074

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	Letermovir 480 mg cada 24 horas (240 mg cada 24 horas en pacientes que reciben ciclosporina.	Hasta día + 100
Pneumocystis jirovecii	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	Seronegativo	No corresponde	No corresponde
	Seropositivo	Terapia preventiva	Duración variable
Pneumocystis jirovecii	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

Tabla 3. Ajustes de dosis de inmunosupresores con uso de azoles

Azoles	Ciclosporina	Tacrolimus	Sirolimus
Fluconazol	↓ 20-50%	↓ 40%	↓ 50-70%
Itraconazol	↓ 50-60%	↓ 50-60%	No hay datos
Voriconazol	↓ 50%	↓ 66%	↓ 90% "contraindicado"
Posaconazol	↓ 30%	↓ 75 – 80%	Reducción de dosis sustancial
Isavuconazol	Monitorear niveles séricos	Monitorear niveles séricos	Monitorear niveles séricos

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	6º Mes	7º Mes	8º Mes	12º Mes	14º Mes	16º Mes	18º Mes	24º 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)
Haemophillus 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 SARS-CoV-2

De acuerdo a los resultados del ensayo prospectivo más grande, llevado a cabo por el CIBMTR, BMT CTN y el FHCC en 175 pacientes de 22 centros de USA, se recomienda vacunar con vacunas de ARNm SARS-CoV-2 a todos los pacientes a partir del tercer mes post trasplante, independientemente de que estén cursando EICH o que estén recibiendo inmunosupresores. Sugieren además que estos datos proporcionan un aval sobre la utilidad de la vacunación temprana dirigida a patógenos adicionales con plataformas de vacunas de ARNm.

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.

Vacuna contra herpes zóster

La Sociedad Argentina de Hematología sugiere consultar las guías de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/1613-recomendaciones-2023-de-vacunacion-contra-el-herpes-zoster

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

- Recomendaciones SADI Vacunación en Trasplante de Células Hematopoyéticas https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/1615-recomendaciones-comision-de-vacunas
- Hill, Perales y colaboradores. SARS-CoV-2 vaccination in the first year after allogeneic hematopoietic cell transplant: a prospective, multicentre, observational study. eClinicalMedicine, Volume 59, 101983.
- Sociedad Argentina de Infectología. https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/1613-recomendaciones-2023-de-vacunacion-contra-el-herpes-zoster

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 tera-pias 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 afección 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 afección.

Tabla 1. Escala de severidad afección 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)	• Lágrimas sin conservantes • Oclusión de puntos lagrimales • Otros: acetilcisteína 5-10%, secretagogos orales(pilocarpina /cevimeline)
Inflamación ocular: **(Blefaritis, edema palpebral, conjuntivitis, tinción corneal)**	• Ciclosporina tópica 0.1% 0.05% • Esteroides tópicos. • Tacrolimus tópico (FK506)
Daño epitelio corneal Queratitis, úlcera, perforación)	• Suero autólogo. • Tetraciclinas orales. • Lentes de contacto terapéuticos, membrana amniótica. • Tarsorrafia.
Evitar la evaporación lagrimal (disfunción glándulas Meibomio)	• 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	• Esteroides sistémicos. • Inmunosupresores.
Cuidados de sostén	• 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 hiperqueratósicas, 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 descriptas 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 cándida 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 procedi- mientos 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. Recomended 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 Oncoloy. 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 endoscopía 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 Cándida se observan placas blanquecinas o pseudomembranas. 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 (videocolonoscopía) 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: cándida, 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 endoscopía 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 endoscopía 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.

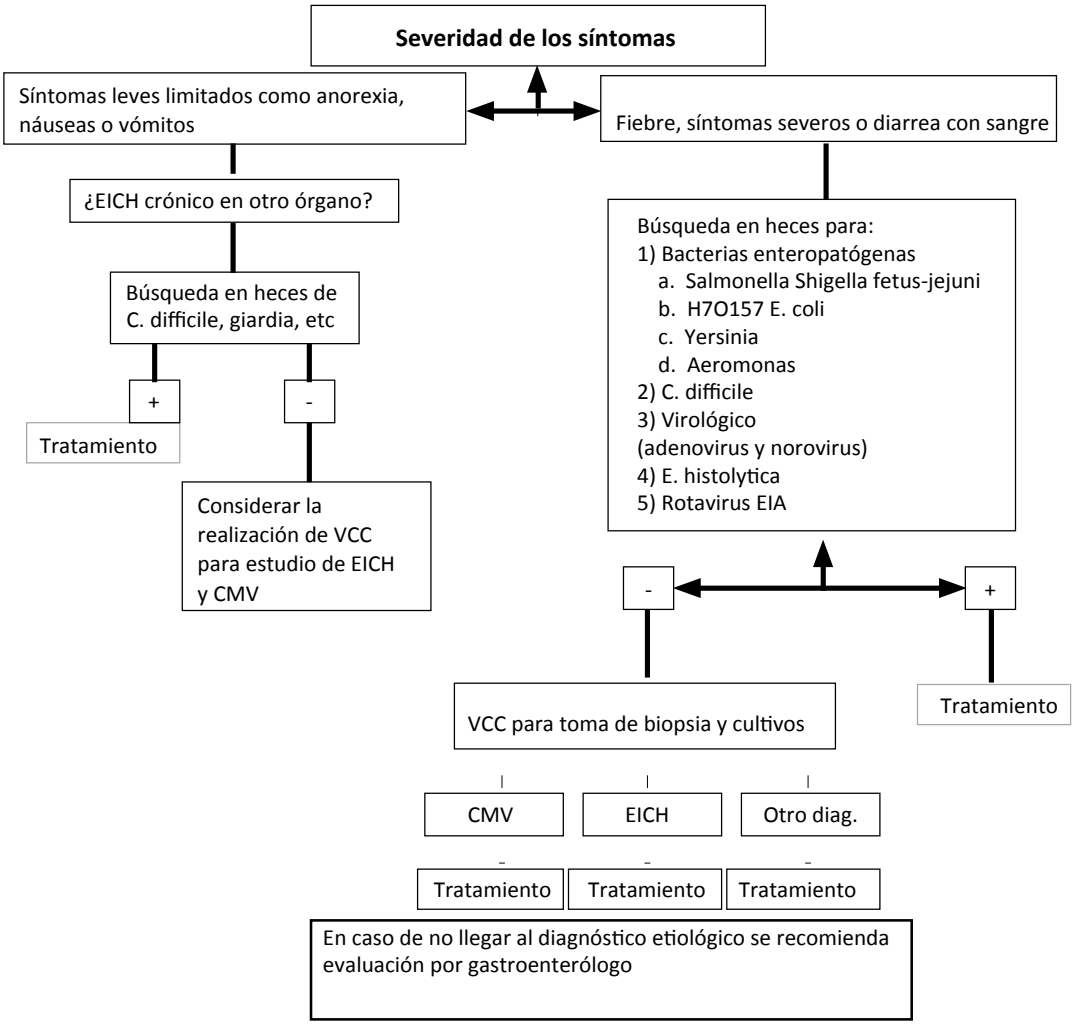
La diferenciación de la EICH intestinal de la enteritis infecciosa es fundamental para el tratamiento adecuado del paciente, a menudo se requiere tomar muestras de tejido a través de más de una biopsia para su confirmación (rectosigma y gástrica).

- 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 endoscopía 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: • 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 hepatófugo 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 mo-mento
Bilirrubina mg%	<2 <3	>3 < 5	>5 <8	>8
Cinética de au-mento 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, ecocardio grama, serologías virales de hepatitis y carga viral de CMV.
Si persiste alguna duda diagnostica, 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 biop sia 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 diagnostica y no deben ser utilizados de rutina por el riego de sangrado.

Manejo terapéutico:
Una vez establecido el diagnostico, 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 Inmunol. 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 relacionas 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 aquéllos que padecieron infección aguda y se curaron (HBsAg negativo/Anti-HBc positivo), tiene 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 cuantificación 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 anormalidades 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 videotoracoscopía) 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 descripto 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 Allogenic 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. 201: 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 riego 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 cardiaca".

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 conformado 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 riego 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 Remplazo 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 endócrina	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 Remplazo 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 antraciclinas 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 antraciclinas 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. Screning 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 visto 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 MarrowTransplant. 2012; 18:348.
- Gunasekaran U, Agarwal N, Jagasia M et al. Endocrine Complications in Long -Term Survivors After Allogenic 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 allogenic 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 descripto 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.

Prevención 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).

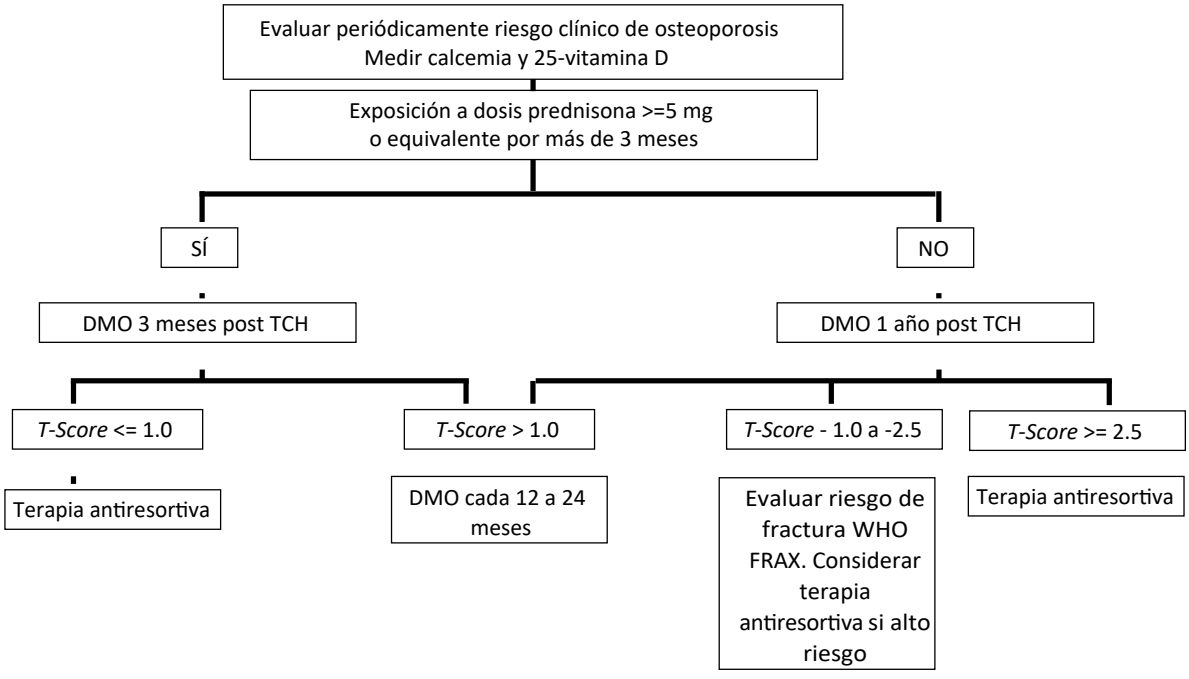
Pacientes en tratamiento con GC: existe evidencia suficiente que avala el tratamiento farmacológico para la osteoporosis y la osteopenia en todos los pacientes.

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).
Remplazo hormonal:
Mujeres: las pacientes sin remplazo hormonal pueden ser tratadas con bifosfonatos.
Hombres: se debe indicar remplazo 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 colposcopía, 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.
- Videocolonoscopía 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 translantation. 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 × 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 × 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 descripta 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.

Enfermería

Coordinadoras:
Claudia Núñez
claudianbasilio@gmail.com

Mariela Blanco
marielblan@hotmail.com

Patricia Pérez Vargas
pperezvargas@gmail.com

Autores:
Blanco, Mariela
Perez Vargas, Patricia
Urrutibehety, Ana

Declaración de conflictos de interés:
Las autoras declaran no poseer conflictos de interés.

Índice

1. Pancitopenia: algoritmo de cuidados de enfermería 889
2. Seguridad en la manipulación de citostáticos
Recomendaciones para una gestión segura de fármacos citotóxicos.....891

Abreviaturas

AV	acceso venoso
AVC	acceso venoso central
CBS	cabina de seguridad biológica
CSTD	sistema cerrado de transferencia de fármacos
CSV	control de signos vitales
ECG	electrocardiograma
FC	frecuencia cardíaca
FR	frecuencia respiratoria
GI	gastrointestinal
IAM	infarto agudo de miocardio
O2	oxígeno
PVC	cloruro de polivinilo
PVC	presión venosa central
Sat. O2	saturación de oxígeno
SNC	sistema nervioso central
T	temperatura

Pancitopenia

Es la disminución simultánea de los valores de las tres series hematológicas por debajo de los rangos normales, observada en un análisis de sangre periférica. Se caracteriza por la presencia de anemia, leucopenia y trombocitopenia.

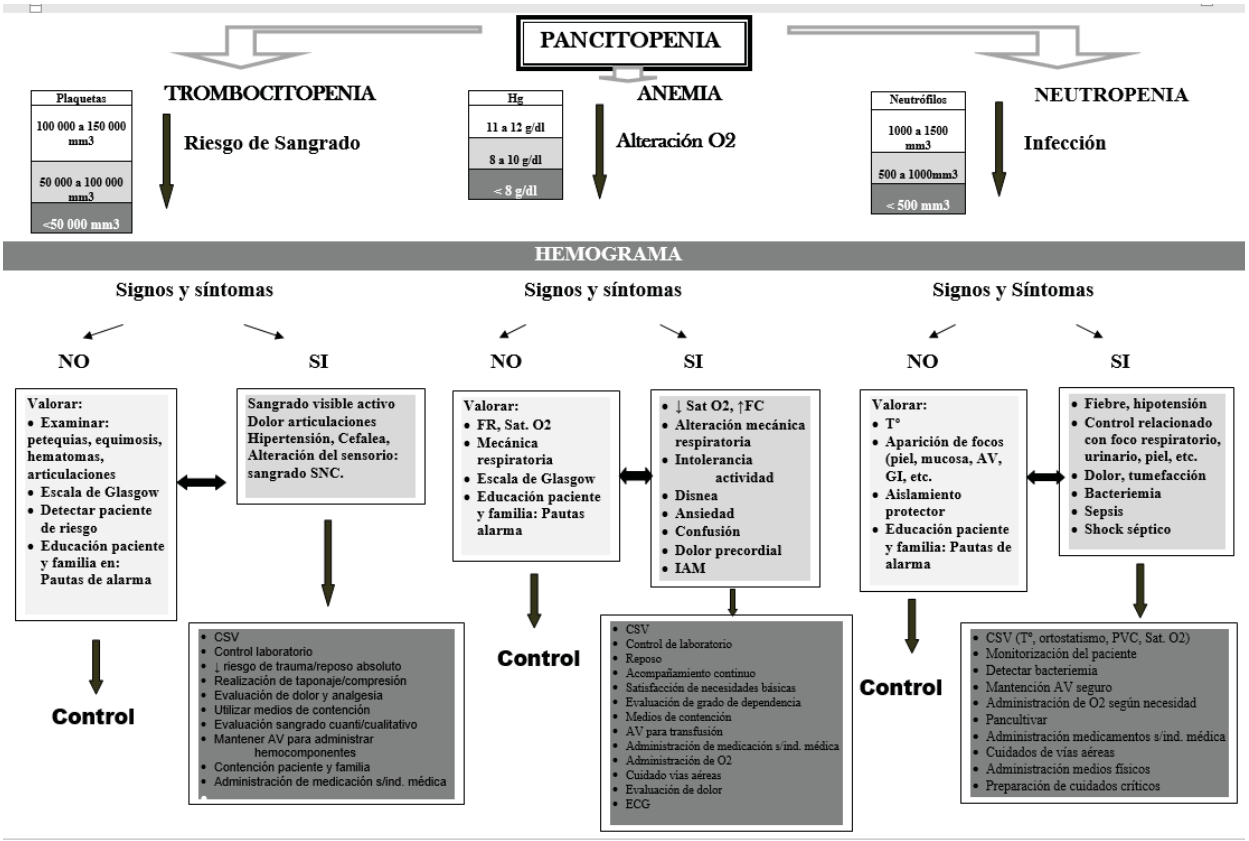
La citopenia aislada, bicitopenia o pancitopenia es una característica común en las patologías hematológicas. Los cuidados de enfermería tienen el objetivo de prevenir daños, limitarlos y brindar un tratamiento adecuado.

Aunque los cuidados deben pensarse individualizados, que se ajusten a las necesidades y características de cada paciente, podemos tener una guía que nos asegure la eficacia de las acciones propuestas.

Cada citopenia puede clasificarse en leve, moderado o severa según los valores del hemograma. Esto. junto a la edad, estadío de la enfermedad, respuesta esperada al tratamiento de la patología de base y comorbilidades, entre otras, dará una idea de los cuidados a instaurar.

Una vez determinado el grado de citopenia, el paso siguiente es la presencia o no de signos y síntomas. Desde allí el seguimiento cercano, brindando medidas de contención, educación al paciente y su familia. Ante la presencia de sintomatología, los cuidados y medidas para limitar los daños y prevenir complicaciones mayores. Desde las acciones independientes de enfermería hasta las interdisciplinarias.

Es necesario apreciar el riesgo de cada una de las citopenias y las intervenciones necesarias para prevenir la morbimortalidad del paciente.



Bibliografía

- Diagnósticos de enfermería NANDA NIC NOC 2021-2023 https://www.diagnosticosnanda.com/
- Manual con recomendaciones para enfermeras especializadas en oncología. INC file:///C:/Users/marie/OneDrive/Escritorio/0000000510cnt-38-manualenfermeriaoncologica2014.pdf
- Guías de diagnóstico y tratamiento Edición 2021. Sociedad Argentina de Hematología. Revisado 28.06.23. Disponible: http://www.sah.org.ar/docs/guias/2021/Guia-2021-Libro.pdf
- Rodrigues SV, Carvalho QG, Ribeiro MA et al. La percepción de los enfermeros acerca del examen físico realizado en pacientes hematológicos hospitalizados. Rev Cuba Enf. 2019;35(4):1-17.
- de Sousa RM, Santo FH do E, Santana RF, Moreira MC, Pinheiro FM. Elementos del cuidado de enfermería al paciente oncohematológico: estudio de caso Rdo. Yo busqué (Univ. Fed. Estado Rio J., En línea) [Internet]. 1 de enero de 2019 [citado el 1 de julio de 2023];11(1):105-12. Disponible en: http://seer.unirio.br/cuidadofundamental/article/view/6487
- Sousa RM, Espírito Santo FH, Costa R. Hospitalization oncohematological client subsidies for nursing care. R. pesq.: cuid. Fundam. online [internet]. 2012 [acesso em: 06 abr. 2017]; 4 (3): 2613-26. Available at: http://www.seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/view/1715/pdf_601
- Sousa RM, Santo FHE, Santana RF, Lopes MVO. Diagnósticos de enfermagem identificados em pacientes onco-hematológicos: mapeamento cruzado. Esc. Anna Nery [internet]. 2015 [acesso em: 18 nov. 2016]; 19(1):54-65. Available at: http://www.scielo.br/pdf/ean/v19n1/1414-8145-ean-19-01-0054.pdf

2. Seguridad en la manipulación de citostáticos. Recomendaciones para una gestión segura de fármacos citotóxicos

Introducción

Las quimioterapias, en particular los citostáticos, son fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades malignas. Estos fármacos actúan inhibiendo la maduración y proliferación de las células malignas en fases específicas del ciclo celular. Sin embargo, su mecanismo de acción puede tener efectos no deseados, como teratogenicidad, mutagenicidad y carcinogenicidad.

El manejo de los citostáticos debe ser considerado potencialmente peligroso y se deben establecer normas y métodos de trabajo adecuados para minimizar los riesgos asociados. Es fundamental que los profesionales de la salud tomen precauciones durante su manipulación para evitar la contaminación del medio ambiente y proteger su propia salud.

Además, los anticuerpos monoclonales, producidos por linfocitos B, son utilizados en terapias dirigidas. Pueden usarse de forma conjugada o no conjugada para atacar a las células tumorales o marcarlas para su destrucción por el sistema inmunitario del cuerpo.

El manejo de estas sustancias requiere precauciones y métodos de trabajo adecuados para minimizar riesgos y proteger la salud de los profesionales y el medio ambiente.

Objetivo

- Garantizar la seguridad del personal y del medio ambiente en la manipulación de citostáticos, cumpliendo estrictamente las medidas de bioseguridad.
- Promover una sistemática de trabajo que integre la seguridad del personal, de los fármacos, del medio ambiente y, especialmente, la seguridad del paciente.

Elementos de protección personal

Los elementos de protección personal son fundamentales al manipular citostáticos debido a su potencial toxicidad y peligro. Estos elementos brindan una barrera de protección entre el personal de salud y los citostáticos, reduciendo el riesgo de exposición y los posibles efectos adversos asociados.

Guantes

- Se recomienda el uso de guantes de (nitrilo, poliuretano, neopreno) de puños largos, ya que ofrecen una mayor protección frente a la exposición a los citostáticos.
- Es importante utilizar guantes sin polvo, ya que el polvo puede atraer partículas de citostáticos y aumentar el riesgo de absorción en caso de exposición. Además, el polvo puede incrementar la cantidad de partículas en el área de trabajo.
- Evitar utilizar guantes delgados de PVC, ya que son permeables a ciertos preparados de citostáticos. Es preferible optar por guantes de nitrilo, que ofrecen una mayor resistencia y protección.
- Realizar el cambio de guantes aproximadamente cada 30-60 minutos de trabajo continuo en la CSB o siempre que haya salpicaduras o rotura accidental. Esto ayuda a mantener la integridad de los guantes y evitar posibles exposiciones.

El uso adecuado de guantes es sólo una parte de las medidas de protección necesarias en la manipulación de citostáticos. Es importante seguir todas las normas de bioseguridad y recibir una capacitación adecuada para garantizar la seguridad en todo momento.

Camisolín

- Utilizar camisolines desechables que cuenten con abertura trasera, puños elásticos e impermeabilidad en la zona delantera (pecho y vientre) y en las mangas. Esto ayuda a proteger al personal de posibles salpicaduras o contacto directo con los citostáticos.
- En caso de exposición a citostáticos se debe realizar el cambio de camisolín lo antes posible. Es importante minimizar cualquier eventual contaminación o transferencia de los agentes quimioterapéuticos.
- Está estrictamente prohibido salir con el camisolín y el resto de los elementos de protección personal utilizados durante la manipulación de citostáticos. Esto garantiza que no se produzca una dispersión de

los agentes quimioterapéuticos fuera del área de seguridad designada.

El uso adecuado de los camisolines es esencial para proteger al personal de salud de cualquier posible exposición a los citostáticos. Además de los guantes y los camisolines, asegurarse de seguir todas las recomendaciones y medidas de bioseguridad establecidas en el entorno de trabajo.

Barbijo

- Uso de barbijos de alta protección.

Es fundamental utilizar barbijos dentro de la CSB clase II tipo B2, preferentemente aquéllos que cumplan con los requisitos técnicos para la protección respiratoria en el ámbito laboral como el uso de barbijo FFP3. Éstos proporcionan una protección efectiva contra partículas sólidas y líquidas no volátiles, especialmente relevantes en operaciones con productos peligrosos como los citostáticos.

- En caso de no contar con barbijos categoría FFP3, se puede utilizar un barbijo categoría N95. Sin embargo, es importante tener en cuenta que si el tiempo de preparación supera los 30 minutos y el barbijo se humedece, deberá ser reemplazado para mantener la efectividad de la protección.
- Mientras tanto, los barbijos pueden colocarse en una bolsa de emponchado dentro de la antesala hasta que finalice el turno de trabajo, luego deben ser descartados adecuadamente.

El uso adecuado de los barbijos, de acuerdo con las normas y clasificaciones aplicables, contribuye a garantizar la seguridad del personal en la manipulación de citostáticos y otros productos peligrosos.

Gafas con protección lateral

- Se recomienda el uso de gafas de seguridad con protección lateral cuando existe riesgo de salpicaduras durante la manipulación de citostáticos.
- El panel frontal de vidrio de la CSB debe ofrecer protección adecuada contra la formación de aerosoles durante la reconstitución de los fármacos citotóxicos. Las gafas de seguridad con protección lateral sólo son obligatorias en situaciones como limpiar derrames fuera de la CSB, operaciones de limpieza de la zona de preparación y el interior de la CSB, y durante la administración de citostáticos cuando existe un riesgo razonable de salpicaduras.
- Las gafas de seguridad deben poder utilizarse por encima de las gafas de uso normal, asegurando una protección completa para los ojos durante las actividades de manipulación de citostáticos.

Es importante seguir estas recomendaciones para garantizar la seguridad de los profesionales que manejan citostáticos y minimizar el riesgo de salpicaduras o exposición ocular a sustancias peligrosas.

Botas quirúrgicas o calzado específico

- Es necesario utilizar botas quirúrgicas o calzado específico al trabajar dentro de la CSB durante la manipulación de citostáticos.
- Las botas quirúrgicas o calzado específico deben ser de un solo uso y deben ser descartadas antes de salir hacia la antesala.
- El uso de botas quirúrgicas o calzado específico es un requisito en las salas "limpias" durante la preparación de citostáticos en la CSB.
- Debe ser de uso exclusivo para ese propósito.

El uso adecuado de botas quirúrgicas y calzado específico contribuye a mantener la higiene y reducir la contaminación en áreas de manipulación de citostáticos, asegurando así la seguridad del personal y la integridad del entorno de trabajo.

Gorro

- El uso del gorro es obligatorio en las salas "limpias" durante la manipulación de citostáticos, ya que ayuda a minimizar la presencia de partículas en suspensión.
- El gorro debe ser desechable, de un solo uso y fabricado con un material que no desprenda partículas.
- Se debe colocar antes de ponerse la bata, asegurando así una higiene adecuada y protección durante la manipulación de citostáticos.

El uso adecuado del gorro contribuye a mantener un entorno libre de partículas y garantiza la integridad del área de trabajo en la manipulación de citostáticos, cumpliendo con los estándares de higiene y seguridad

establecidos.

Recomendaciones para la preparación de fármacos citotóxicos

1. Realizar la preparación de quimioterapia en una zona designada y exclusiva, siguiendo estrictamente las pautas de bioseguridad.
2. Utilizar CSB de clase II tipo B2.
3. Utilizar guantes de nitrilo y batas desechables para protegerte de posibles salpicaduras y contaminación, además de los EPP destinados a esta etapa de la manipulación de fármacos citostáticos.
4. Utilizar sistema CSTD.
5. Verificar la correcta dosificación de los fármacos y asegurarse de seguir las instrucciones de preparación con precisión.
6. Utilizar jeringas *luer lock*, llenar hasta la ¾ parte. Manipular los medicamentos con cuidado y evitar cualquier derrame o ruptura de los viales.
7. Limpiar y desinfectar adecuadamente todas las superficies de trabajo antes y después de la preparación.
8. Almacenar los medicamentos de manera segura y en condiciones adecuadas de temperatura y luz.
9. Etiquetar claramente todos los recipientes / *sachet* y jeringas con el nombre del paciente, medicamento, la dosis y la fecha de preparación, respetando los estándares seguridad y calidad.
10. Disponer de un sistema adecuado de eliminación de residuos y materiales contaminados.
11. Capacitar y mantenerse actualizado sobre los protocolos de seguridad y las últimas recomendaciones en la preparación de quimioterapia.

Recomendaciones para la administración de fármacos citotóxicos

1. Verificar la identidad del paciente utilizando doble verificador antes de administrar cualquier quimioterapia y confirmar la orden médica.
2. Utilizar CSTD.
3. Utilizar equipo de protección personal, como ser guantes, camisolín, gafas con protección lateral, para garantizar la seguridad personal y prevenir la contaminación.
4. Utilizar equipo de protección personal, sólo guantes si se administra a través del “Sistema Arbolito” CSTD.
5. Conocer la vía de administración adecuada para cada fármaco y seguir las instrucciones precisas para su administración.
6. Asegurarse de contar con un acceso venoso adecuado y funcional antes de administrar la quimioterapia intravenosa como un AVC.
7. Controlar y registrar los signos vitales del paciente antes, durante y después de la administración para evaluar posibles reacciones adversas.
8. Seguir las pautas de dilución y tiempos de infusión recomendados para cada medicamento para evitar complicaciones.
9. Proporcionar una hidratación y pre medicación adecuadas según las indicaciones médicas para minimizar los efectos secundarios.
10. Monitorear de cerca al paciente durante la administración y mantener disponible el equipo de emergencia en caso de reacciones alérgicas o efectos adversos graves.
11. Educar al paciente y su familia, brindándole información sobre los posibles efectos secundarios, la importancia del cumplimiento del tratamiento y cómo manejarlos.
12. Documentar de manera precisa en los registros de enfermería la administración de la quimioterapia, incluyendo la dosis, fecha, hora y cualquier observación relevante.
13. “Fármaco vincristina” Etiquetar la preparación como **USO EXCLUSIVO ENDOVENOSO** Administrar vincristina a través de goteo en lugar de usar jeringas.

Bibliografía

- Cajaraville G, Tamés M. Guía de manejo de medicamentos citostáticos. Instituto oncológico San Sebastián. Pfizer oncología. España. Revisado 28-06.26 Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/citostaticos/guiamanejocitos.pdf
- Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración - Año 2016. Revisado 28.06.23 Disponible: https://www.insst.es/documentacion/catalogo-de-publicaciones/medicamentos-peligrosos.-medidas-de-prevencion-para-su-preparacion-y-administracion . Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. Madrid
- Superintendencia de Riesgos del Trabajo (SRT). Ministerio de Trabajo, E. y. (2021). GUÍA DE ACTUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES PROFESIONALES. 20 Citostáticos, República Argentina. Revisado 28.06.23 Disponible: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/20_guia_citostaticos.pdf
- Buenas prácticas para la manipulación de medicamentos citostáticos endovenosos en centros asistenciales. Farmacopea Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. ANMAT. INAME. 2013. 1. 485-493 Revisado 28.06.23 Disponible: https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacopea-argentina/libro
- Disposición Nª 13/1991 de fecha 11 de febrero de 1991 - Normas y Recomendaciones para el Manejo de Citostáticos. Subsecretaría de Política de Salud y Acción Social, Argentina.
- Guías de manejo de medicamentos estériles (agosto 2007): Recomendaciones para la manipulación y fraccionamientos de citostáticos AAFH (Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital). Revisado 28.06.23 Disponible: https://aafh.org.ar/upload1/7uHNtzkbAAWfFJKMwdxlcgoQCj2bPRsnFzqehVPC.pdf
- Normas IRAM 37401 Medicamentos antineoplásicos. Preparación, almacenamiento, transporte, y administración. Abril 2005.
- Procedimientos básicos para la preparación, administración y desecho de drogas citostáticas – Revisado 2016 - INC Instituto Nacional del Cáncer- Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación, Argentina.
- Cajaraville G, Tamés M. Guía de manejo de medicamentos citostáticos. Instituto Oncológico San Sebastián. Pfizer oncología. España. Revisado 28.06.23 Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/citostaticos/guiamanejocitos.pdf (febrero de 2020).
- Prevención de la exposición ocupacional a los antineoplásicos y otras medicinas peligrosas en centros de atención médica (NIOSH). Publicación N.º 2004-165, septiembre de 2004. Revisado 28.06.23 Disponible en: https://www.cdc.gov/spanish/niosh/docs/2004-165_sp/pdfs/2004-165sumsp.pdf
- Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos. Instituto de Salud Carlos III. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. España. 2014. Revisado 28.06.23 Disponible en: http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=downlo ad&id=26/03/2014-199edf956b
- Grupo de elaboración del informe. Sistemas cerrados versus abiertos para la preparación y administración de fármacos citostáticos y biopeligrosos (Grupo 1 NIOSH): análisis de la evidencia científica, costes y requisitos organizativos. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Salud, Gobierno Vasco, Vitoria-Gasteiz, 2019. Informe Osteba, diciembre 2019. Revisado 28.06.23 https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=745812
- 2016 Updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration Safety Standards, Including Standards for Pediatric Oncology Published online, November 21, 2016, DOI: 10.1200/JOP.2016.017905. Revisado 28.06.23 Disponible https://old-prod.asco.org/practice-patients/cancer-care-standards/chemotherapy-safety-standards
- Guías de diagnóstico y tratamiento Edición 2021. Sociedad Argentina de Hematología. Revisado 28.06.23. Disponible: http://www.sah.org.ar/docs/guias/2021/Guia-2021-Libro.pdf-

AGRADECEMOS EL APOYO BRINDADO
PARA LA CONFECCIÓN DE LAS GUÍAS 2023 A

Gador

janssen | PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

kemex laboratorio

Línea Enfermedades Raras RAFFO

Laboratorios RICHMOND

sanofi

SERVIER moved by you

Sociedad Argentina de Hematología